

NEFROSE DO NEFRON INTERMEDIÁRIO NO ENVENENAMENTO CROTÁLICO HUMANO. ESTUDO ANATOMO-PATOLÓGICO

por M. DE FREITAS AMORIM & R. FRANCO DE MELLO

(Seção de Anatomia Patológica do Instituto Butantan e Departamento de Anatomia e Fisiologia Patológicas da Escola Paulista de Medicina, S. Paulo, Brasil)

Conforme já acentuamos em trabalho anterior (1 e 2), poucas são as publicações sobre a anatomia patológica dos envenenamentos ofídicos, que como se sabe, produzem distúrbios bastante diferentes segundo a qualidade do veneno. Principalmente os venenos da cascavel (*Crotalus t. terrificus*) e o da jararaca (*Bothrops jararaca*), produzem, o primeiro, lesão cutânea quase imperceptível e morte por graves distúrbios renais, e o segundo, extensa necrose com edema e hemorragias da pele e lesões dos músculos subjacentes, com hemorragias viscerais múltiplas.

Além disso, as raras publicações feitas até hoje referem-se ainda assim, somente a casos de morte por envenenamento botrópico, como os de Bates (1925-27), sobre 2 casos de autópsia humanos, o de Mallory (1926), sobre 1 caso, Rotter (1937), sobre 3 casos humanos. Entre nós, os trabalhos de MacClure (1935) e de Pena de Azevedo e Teixeira (1938), são também ambos concernentes ao envenenamento por *Bothrops*. MacClure descreve em seu caso único (*B. jararacussu*) uma glomerulo-nefrite aguda difusa e Azevedo e Teixeira, necrose simétrica do cortex renal com uremia (*B. jararaca*).

Quanto ao envenenamento crotálico, os vários trabalhos publicados até hoje, só dizem respeito ao envenenamento experimental, como os de Mitchell (1860), Mitchell e Reichert (1886), Pearce (1909), Taube e Essex (1937), Fidler, Glasgow, Carmichael (1940), trabalhos esses já relatados por extenso em nossa publicação anterior citada (M. F. Amorim, R. F. Mello e F. Saliba), sobre o estudo experimental comparativo das lesões produzidas pelo envenenamento botrópico e crotálico.

Tendo ocasião de estudar ultimamente as lesões de tres casos de autópsia em individuos picados por cascavel (*Crotalus t. terrificus*), achamos por isso importante relatar o resultado destas observações, dado o interesse que o seu conhecimento apresenta na patologia. Além disso, sendo as lesões por nós encontradas no rim, como veremos adiante, absolutamente idénticas às do chamado "Crush-syndrome", ou "nefrose de soterramento" ("Verschüttungs-nephrose"),

e, ultimamente, mais conhecidas pela designação de "nefrose do nefron inferior", avulta o interesse dessas observações, com a demonstração de mais um fator etiológico capaz assim de produzir as lesões já, em parte, bem conhecidas dessa síndrome. Por outro lado, procuraremos discutir esse conceito, sobretudo no que concerne à nomenclatura mais precisa a ser adotada para a referida síndrome.

Algumas destas considerações e achados foram em parte objeto de uma comunicação resumida feita em conjunto com os dados clínicos, em colaboração com B. L. Wajchenberg e J. Sesso (3). No presente trabalho, damos, agora, o resultado completo do estudo anátomo-patológico que procedemos nesses casos, bem como de sua interpretação e das questões correlatas de patologia. Quanto ao estudo clínico desses casos e outros, bem como do envenenamento crotálico no homem, será objecto de uma publicação especial por B. L. Wajchenberg, J. Sesso e outros, segundo comunicação pessoal.

RESUMO DAS OBSERVAÇÕES

CASO I — O primeiro caso refere-se a: P. J. da C., de 58 anos de idade, branco, masculino, brasileiro, casado, lenhador, residente no bairro de Bom Sucesso (Cayceiras).

No dia 11 de Março de 1952, às 16 horas quando trabalhava no mato, foi picado por uma serpente, no pé esquerdo; 1 hora após sentiu perturbações visuais, sendo-lhe aplicadas então 3 ampolas de soro anti-crotálico. À noite já urinava pouco e cor de sangue. No dia seguinte, 12, foram aplicadas mais 2 ampolas e no dia 13 mais 3, pois o doente não havia apresentado melhoras. No dia 14 às 18 horas apresentou-se no ambulatório do Instituto Butantan. Pelo exame da serpente, enviada posteriormente ao Instituto, trata-se de um caso de envenenamento por *Crotalus t. terrificus*. Estado geral: prostrado, fadado abatido, temperatura 36,9, pulso 110, pressão arterial: 130-80. Nenhuma alteração se notava na perna esquerda. No dia 15 a temperatura era de 36,1, pulso 120, pressão sobre a 130-90. Recebeu injeções de soro anti-crotálico por via subcutânea (160 ml com capacidade de neutralizar 118 mg de veneno). Durante todo o tempo da hospitalização no Instituto Butanta não urinou nenhuma vez, não tendo por isso nenhum exame de urina. O paciente foi removido para o Hospital S. Paulo da Escola Paulista de Medicina, onde foi submetido ao rinv artificial.

Os exames de sangue, segundo comunicação pessoal do Dr. G. Rosenfeld, revelavam aumento de volume das hemácias como sinal precursor de hemólise (*).

Falecimento em 16 de Março de 1952, às 20 horas.

Retiramos do laudo da necropsopia (n.º 24/52), executada no Departamento de Anatomia Patológica da Escola Paulista de Medicina (Serviço do Prof. M. de Freitas Amorim), no dia 17 de Março de 1952 às 9 horas (necropsopista Dr. R. A. Aùn), os dados principais seguintes:

Causa Mortis: Coláps, periférico. *Moléstia Principal*: Envenenamento Ofídico e Pneumonia Lobar. *Diagnósticos Anatômicos*: Edema cerebral, sufusões hemorrágicas das leptomeninges, mais acentuada nos lobos temporal e parietal direito, hemorragias intensas nos polos posteriores dos hemisférios cerebelares, principalmente à esquerda, polos fron-

(*) G. Rosenfeld — Comunicação pessoal, trabalho em curso de publicação.

tais dos ventrículos laterais com conteúdo hemorrágico. Dilatação discreta do ventrículo esquerdo, dilatação da aurícula esquerda, hipertrofia do ventrículo direito, acentuada dilatação da aurícula direita, atrofia fosca do miocárdio, cicatrizes calosas multiplas do miocárdio, esclerose das artérias coronarias, pneumonia lobar inferior esquerda na fase de hepatização vermelha, antracose e enfizema pulmonar, perihepatite, congestão e esteatose do fígado, congestão passiva crônica do baço, inchação turva dos rins, pericardite hemorrágica, incisões cirúrgicas recentes no ante-braço esquerdo, cicatriz antiga na arcada femural direita.

Do *Relatorio Macroscópico* extraímos os seguintes dados que mais interessam no caso:

Cerebro: Edemaciado. Pequenas sufusões hemorrágicas nas leptomeninges, mais accentuadas nos lobos temporal e parietal direito. Hemorragias extensas nos polos posteriores dos hemisférios cerebelaes, principalmente à esquerda. Conteúdo hemorrágico nos polos frontais dos ventrículos laterais.

Rins: (foto 1) Aumentados de volume, cápsula facilmente destacável, superfície lisa. Superfícies externa e de corte, de coloração róseo-pálida, opaca, de aspecto semelhante à carne cozida. Consistência firme.

Bexiga: Distendida, contendo 150cc de urina de cor avermelhada. Hiperemia e ectasia dos vasos da mucosa.

Femurais: Ausência de trombos nas veias femurais.

RELATÓRIO HISTOPATOLÓGICO

(Inst. Butantan, n.º 334, Serie B)

Rim: Vários focos hemorrágicos difusos no tecido glanduloso do hilo renal, Intensa hiperemia dos capilares, vários mostrando figuras de conglutinação das hemácias, por estase.

1) *Cortex*: Em vários trechos, nota-se intensa hiperemia com vaso-dilatação máxima dos pré-capilares. Apresentam a luz cheia de eritrocitos, porém com os limites muito bem conservados, sem figuras de conglutinação das hemácias. Não há, portanto, estase propriamente dita, mas somente estagnação do sangue, segundo o conceito de Riecker. Quase todos os capilares da zona cortical mostram esse estado de intensa hiperemia, inclusive nos glomérulos renais.

Chama a atenção no cortex, a existência em vários trechos em que os túbulos são dilatados e têm o lume cheio por células descamadas e granulocitos neutrófilos (fig. 4). Em alguns destes, a parede é mal delimitada, com nítida proliferação histiocitária em torno e marcante infiltração intersticial por granulocitos neutrófilos.

Tais áreas inflamatórias corticais têm uma distribuição em focos, do mesmo modo aliás como as lesões degenerativas e a distribuição dos cilindros hialinos numerosos nos cortes (figs. 2, 3, 4). Por vezes, nota-se, com fraco aumento, em tais focos, na parte central, uma ou mais secções do túbulo contendo cilindro hialino eosinófilo, e, em torno, vários cortes de túbulos dilatados, contendo material róseo, granuloso ou fragmentado, de mistura com células descamadas e granulocitos neutrófilos.

a) *Glomerulos*: Alças insufladas sendo algumas vazias e outras cheias de hemácias, predominando ora uma ora outra dessas imagens. Não se vêem neutrofilos, nem aumento dos núcleos. Cápsula muito fina com simples descamação das células endoteliaes. O espaço capsular é cheio por uma substância finamente corada em róseo, granulosa ou reticulada. Arteríolas aferentes glomerulares nada mostram de particular a não ser, por vezes, ligeira dilatação.

b) Túbulos: Túbulos contornados de 1.^o ordem, mostram intensa inchação turva com abundante conteúdo grânulo-albuminoso na luz. Cutícula em escôva conservada na maioria das células; em algumas esta não é observada. Em certos túbulos, nota-se uma ou outra célula em mitose, estendendo numerosos cromosomas dispostos irregularmente no plano equatorial das células, alguns com forma arredondada e outros alongado. Formam por vezes uma placa equatorial assimétrica, com vários cromosomas aberrantes situados para fora do fuso acromático. Em uma célula, o aspecto é de mitose atípica (microfoto 5).

Partes ascendentes da alça de Henle e túbulos contornados de 2.^o ordem: — Mostram-se com frequência, bastante dilatados, com as células achatadas e o lume cheio por deposições (fig. 7). Estas são ora pequenas e granulosas, ora de aspecto hialino e contornadas por células descamadas, de mistura com granulócitos neutrófilos. Outros túbulos de 2.^o ordem mostram as células tumefeitas, o citoplasma rico em granulações eosinófilas hialinas. Várias células desaparecidas, outras apresentam núcleo picnótico. As lesões têm uma distribuição em focos. Próximo dos glomérulos, tais túbulos apresentam freqüentemente o máximo de dilatação tendo o lume cheio principalmente por células descamadas e granulócitos neutrófilos, como si fora uma lesão catarro-descamativa. Mais distantes dos glomérulos, eles apresentam por vezes somente massas de uma substância hialinizada, fortemente eosinófila, no lume.

2) *Zona Intermediária*: Já com forte aumento, as partes ascendentes das alças de Henle chamam a atenção por apresentarem a luz cheia pelos cilindros de material hialino, fortemente corado pela eosina. Os cilindros formam ora, um bloco homogêneo, ora são formados pelo amontoamento de numerosos fragmentos de estrutura homogênea. As células dos túbulos são nitidamente cúbicas ou fortemente achatadas em outros trechos. Em certos pontos estão descamadas ou ausentes. Os núcleos apresentam picnose, cariólise, etc.. Nas partes da zona intermediária mais próximas da zona medular não se observam sinais cilindros, sem fenômenos inflamatórios intersticiais. À medida, porém que nos aproximamos do cortex (fig. 9) notamos que muitos túbulos contêm neutrófilos no interior e o conectivo intersticial apresenta intensa infiltração inflamatória, principalmente por granulócitos neutrófilos, com forte edema e dissociação. Nestes trechos, nota-se ao mesmo tempo intensa descamação das células epiteliais em vários túbulos, mesmo em alguns onde não se vêem cilindros ou material hialino no interior. Vários pontos mostram também forte proliferação histiocitária no estroma (figs. 12 e 14), de par com infiltração por linfócitos e algumas plasmacélulas. Em suma, na zona intermediária, o processo inflamatório é bastante intenso, tanto pela grande migração de neutrófilos dentro dos tubulos (figs. 9, 18 e 19), como pelas reações inflamatórias com edema, granulócitos neutrófilos e proliferação histiocitária, no tecido intersticial.

3) *Zona Medular*: Esta apresenta um aspecto característico, dada a existência no interior de muitos túbulos coletores de Belini (figs. 20, 21 e 22), (porém não em todos), ora de cilindros hialinos, ora de cilindros de estrutura granulosa, ou, por vezes, contendo células descamadas e granulócitos neutrófilos no interior. O tecido intersticial em torno e entre os túbulos, apresenta-se, porém, absolutamente limpo, isto é, sem fenômenos inflamatórios (figs. 20 e 22). Tal aspecto contrasta de modo imponente com as reações inflamatórias intensas que descrevemos acima, na zona intermediária, e, em focos, no cortex. Alguns túbulos de Belini, apresentam as células epiteliais simplesmente descamadas, porém sem nenhum vestígio de cilindros em seu interior (fig. 20). Pelo método da reação á Benzidina de Lepelne, os cilindros contidos nos túbulos, tanto na zona medular como intermediária e mesmo alguns no cortex, apresentam coloração marron escura, isto é, positiva para a hemoglobina (Microfoto 13).

Em resumo: Desejamos acentuar a absoluta ausência de inflamação na zona medular a qual se apresenta como ue "limpa" nos cortes, mostrando somente os típicos cilindros de hemoglobina no interior dos túbulos. De outro lado, contrastando com esse facto, a presença em quase toda a zona intermediária, e. distribuição em focos no cortex, atingindo até o cortex corticis, de marcante reacção inflamatória intersticial, além dos intensos fenómenos degenerativos tubulares e dos cilindros hialinos.

Nos demais órgãos, observamos:

1 — *Pulmão:* Examinado em 8 regiões diversas, mostra: Zonas de atelectasia ao lado de outras com enfizema vicariante. Antracose moderada. Forte hiperemia. Em alguns trechos das zonas atelectásicas notam-se figuras que simulam estase em hialinização, mas ao exame minucioso as hemácias estão bem isoladas. Outras zonas mostram intensa hiperemia e edema, porém sem conglutinação de hemácias. Pequenas hemorragias capilares pre-estásicas. Edema intenso e infarto hemorrágico do pulmão em um ponto. 2 — *Coração:* — Miocárdio — Fibras musculares bem conservadas, nitidamente dissociadas, por edema intersticial. Tecido gorduroso epicárdico abundante, invadindo em vários trechos do miocárdio. Ligeira hiperemia. Artéria coronária nada de particular. 3 — *Fígado:* Edema com dissociação das células hepáticas em muitos trechos. Aumento dos espaços de "Dise". As células de Kupier são por vezes volumosas, contendo granulações de pigmento preto no citoplasma. Marcante edema. *Diag.:* Fígado malarico. 4 — *Baço:* Intenso grau de hiperemia na polpa branca, com hemorragias em várias trechos. Foliculos pequenos, sem individualização dos centros germinativos. 5 — *Esôfago:* — Intenso grau de hiperemia da mucosa. 6 — *Hipófise:* — Nitida infiltração de células basófilas na neurolipóise (microfoto 23). — 7 — *Pineal:* Numerosos corpos amiláceos calcificados. 8 — *Tireóide:* Nada de particular. 9 — *Adrenal:* Intenso grau de hiperemia em focos distribuídos pela cortical e medular. Lipidose moderada em focos. Intensa pigmentação das células da camada reticulada. 10 — *Testículo:* Em vários trechos, os túbulos são atróficos, e completamente hialinizados em raras zonas. 11 — *Epidídimo:* Nada de particular.

CASO II — B. G., masculino, 30 anos, branco, brasileiro, casado, lavrador, residente em Perús.

No dia 8 de Fevereiro de 1952, às 8 horas, quando trabalhava na roça, foi picado no pé direito por uma serpente. Tratava-se de uma cascavel, morta logo após, e trazida ao Instituto Butantan. Logo após, sentiu tonturas e dor no braço e posteriormente foi diminuindo a visão. As 9 horas, aplicação de uma ampola de soro anti-crotalico "inheiros". É internado no Instituto Butantan, no mesmo dia às 10,30 horas.

Nada digno de nota nos antecedentes. Exame clinico geral: — Estado geral regular, perda da visão, tonturas. Temperaturas: — 36,5°. Pulso 72 — Pressão 140/90. Tempo de coagulação: 5 minutos. Tempo de sangria 1,30.

Logo após as primeiras micções, apareceu hematuria, no Butantan, às 14 hs. A pressão caía no 1.º dia (mínima e máxima), apesar da medicação coadjuvante. No dia 9, teve queda palpebral e melhorou. Urina a pouco, urina cor de vinho. Pressão: começou a subir a 130/90. Dia 10, melhorou do estado geral, falava melhor, movimentava-se mais, enérgico, porém apresentava ânsias de vômito e dificuldade em urinar. Em 24 horas, urinou somente 290 cm³, urina de coloração vinhosa. Pressão subiu a 140/90. No dia 11 de fevereiro foi removido para o Hospital das Clinicas pelo estado mais grave, para ser tentado o rim artificial o qual porém não chegou a ser feito, pelo falecimento do doente às 9,30 hs. do dia 11 de fevereiro de 1952. (Enfermaria do Prof. B. de Ullóia Citra).

Os exames de urina revelaram sempre hemoglobinúria intensa. (Dr. Romão). Não havia anemia. Número de hemácias sempre normal.

A autópsia foi feita no Laboratório de Verificação de Óbitos do Hospital de Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo Dr. José Lopes de Faria. O exame histopatológico relatado a seguir foi feito por nós no Instituto Butantan.

RELATORIO HISTOPATOLÓGICO

(Inst. Butantan, 4.º 338, serie B).

Rim: Na zona medular nota-se forte hiperemia e dilatação dos vasos, mas com as hemácias bem conservadas (fig. 8). Contrastando com essas imagens, vêm-se outras, apresentando pseudo-trombos hialinos, formados por amontoados de granulações vermelhas, conglutinadas ou hialinizadas, por(m situadas no interior de túbulos renais. Estes são constituídos principalmente por tubos coletores de Belini e possivelmente partes ascendentes da alça de Henle.

Na zona cortical nota-se a maioria dos túbulos contornados, contendo um material finamente granuloso, ou reticulado, de albumina coagulada. Nas alças de Henle, tractos intercalares e tubos coletores, vêm-se cilindros de granulações conglutinadas (figs. 10 e 11). Muitos glomérulos estão fortemente hiperêmicos, notando-se bastante albumina coagulada na cavidade da cápsula de Bowman. Não há hemácias e nem hemorragias nos glomérulos. As alças capilares são dilatadas, sendo muitas vazias e abertas, outras contêm hemácias (fig. 6).

Os túbulos contornados de 1.ª ordem, mostram típica inchação turva, sem degeneração grânulo-hialina (fig. 11). Os túbulos contornados de 2.ª ordem que contêm cilindros hialinos ou granulosos, fortemente corados pela eosina, apresentam a parede desfeita em vários trechos com aspecto necrótico ou necrobiótico. Os núcleos das células desses tubulos mostram hiperchromatose e picnose, muitos desaparecem. O citoplasma apresenta-se ora vacuolizado claro, ora finamente granuloso, ora contendo granulações ou massa irregulares, fortemente coradas pela eosina, ue se continuam com as massas coaguladas ue enchem a luz do túbulo. Nos perparados corados pelo método de Masson, as células destes túbulos toma numa coloração roxa, enquanto que os cilindros e as granulações se coram em vermelho vivo. Em vários túbulos, vêm-se as granulações vermelhas volumosas no citoplasma das próprias células, demonstrando tratar-se de degeneração grânulo-hialina das células, a qual é responsável pela formação de cilindros. Não há fenomenos inflamatórios uase enchendo a cápsula, porém sem aumento evidente do número de núcleos. Nos cortes por congelação e corados pelo Sudan III, não há nenhum indicio de esteatose degenerativa nem nos glomérulos nem no estroma. Sómente raros glomérulos apresentam-se tumefeitos, nem da zona medular e nem da zona cortical. Os cilindros dos túbulos mostram-se fortemente refringentes, com estrutura granulosa, ou em massas compactas e hialinas, fortemente coradas pela hematoxilina. Pelo método de Weigert para a fibrina, os cilindros se coram em azul, mostrando porém uma estrutura granulosa. Pulmão: Forte hiperemia e edema em várias regiões, distribuidas em focos, entre outras, com enfizema vicariante, ligeiramente anêmicas. Coração: Infiltração inflamatória por granulocitos neutrófilos no tecido gorduroso pericárdico sem deposição fibrinosa. Miocárdio: nada de particular. Baço: Intensa hiperemia, principalmente dos cordões de Billroth. Seios venosos vazios e dilatados. Folículos linfáticos: nada de particular. Fígado: Discreta hiperemia do fígado. Necrose e esteatose centro-lobular. Nas células degeneradas notam-se pequenas inclusões eosinófilas no interior de um vacuolo claro.

Caso III: J. M. A., 12 anos, branco, brasileiro, procedente do Colégio Adventista, Santo Amaro, picado por *C. t. terrificus*, às 13,30hs. do dia 15/10/1952. Foi apresentado ao

ambulatório do Butantan às 19,00hs do dia 15/10/52, onde recebeu soro às 21,00hs. Foi removido ao Hospital das Clínicas onde faleceu em 22/10/52, às 03,30hs.

Apresentou uremia, acidose, com albuminúria, hematúria e hemoglobinúria. A princípio oligúria e depois anúria, falecendo em uremia.

A autópsia foi procedida no Serviço de Verificação de Óbitos do Hospital das Clínicas, pelo Dr. Evandro Pimenta de Campos que encontrou congestão dos pulmões, suprarenal, -encefalo e leptomeninges, sem hemorragias. Congestão e esteatose do fígado.

Exame macroscópico: (n.º 348 — Série B) — RIM: — Superfície lisa, cápsula facilmente destacável. Superfície de corte (fig. 24). — Camada medular e cortical bem distintas, sendo a cortical espessa, medindo aproximadamente 7 a 8mm. de coloração branco amarelada pálida e a medular de cor castanha. Bacinete: — Nada digno de nota. Rim direito — Peso — 150g, mede 10x6x4 cm — Rim esquerdo — 150 g, mede 10,5x6x4,3 cm.

RELATORIO HISTOPATOLÓGICO

(Inst. Butantan, serie B, n.º 348)

Rim — Cortex — Glomérulos: As alças apresentam-se frequentemente dilatadas, porém quase sem hemácias, como se fossem *insufladas*. Nitida isquemia. A cavidade da cápsula contém granulações de uma substância corada em róseo. Não há aumento do número de granulocitos neutrófilos. Túbulos contornados de 1.ª ordem com marcante inchaço turva e conteúdo grânulo-filamentoso corado em róseo. Alguns túbulos de 2.ª ordem mostram, a presença de cilindros hialinos eosinófilos, ora em massas compactas, ora em grumos, cuja coloração tende para um tom ligeiramente pardo. Outros segmentos intercalares contém granulocitos neutrófilos e células descamadas no lume. Alguns apresentam forte degeneração grânulo-albuminoide. Não há hiperemia visível dos capilares corticais.

Zona limitante: Típicos cilindros em massas compactas ou em formas granuladas, são vistos, principalmente nos segmentos acidentados da alça de Henle e nos tubos coletores. Nos primeiros, o contorno dos cilindros é irregular, por vezes quase imperceptível, continuando-se como as granulações das células da parede em inchaço turva. Ao contrário, nos tubulos coletores de Bellini, os cilindros têm de regra, limites mais nítidos. Em alguns trechos há forte hiperemia e hemorragias intersticiais na zona limitante. Vários túbulos mostram as células da parede descamadas, de mistura com fragmentos de hemoglobina dos cilindros. Alguns destes túbulos são dilatados, não se percebendo mais as células da parede, que jazem no lumen, de mistura com os fragmentos de cilindros e com núcleos de neutrófilos, por vezes desintegrados, dando um aspecto de necrobiose de todo o túbulo.

As lesões da zona limitante se distribuem em focos de nitida reação inflamatória intersticial, ladeadas ou envoltas por áreas hiperêmico-hemorrágicas. A reação inflamatória consiste, em alguns trechos, em discreta infiltração de granulocitos neutrófilos e mais intensa proliferação de macrófagos histiocitários.

Os histiocitos formam por vezes densos amontoados ou pequenos nódulos, entre túbulos, ora aparentemente bem conservados, ora em necrobiose. A reação, nestes focos, assume desse modo, por vezes, um aspecto granulomatoso. Alguns desses nódulos histiocitários são isolados e muito pequenos, lembrando pelas suas dimensões, nódulos de Aschoff. Muitos tubos coletores parecem estar também intensamente lesados nestes trechos da zona limitante, mostrando, de mistura com os cilindros, células descamadas e numerosos núcleos em picnose.

Outros trechos mostram edema intersticial e apenas discreta infiltração inflamatória difusa por linfocitos e alguns granulocitos eosinófilos e raras plasmacélulas.

Zona medular: Em plena zona medular vêm-se muitos tubos coletores, na maioria com a parede bem conservada e ostentando cilindros no lume. Nenhuma reação inflamatória intersticial. De tal modo, a zona medular e papilar têm sempre o aspecto de "limpas", sob esse ponto de vista em relação à zona limitante, onde as lesões degenerativas e inflamatórias são evidentemente mais intensas.

Cortes em congelação corados pelo Sudan III, não mostram nenhum indício de degeneração gordurosa ou lipóidica, nem no cortex, nem na zona medular.

Nos preparados pelo Masson-Malory, muitos cilindros tomam uma cor vermelha viva, outros rósea, e outros, ainda, uma cor carmim escuro. As artérias e arteríolas nada mostram de particular.

Pelo Van-Gieson, alguns cilindros tomam uma coloração amarelo dourada e outros alaranjada clara.

Conclusão: Isquemia do cortex. Forte inchaço turva dos túbulos contornados de 1.^a e de 2.^a ordem. Forte hiperemia da zona limitante, com hemorragias intersticiais; numerosos cilindros e túbulos em necrobiose. Reação inflamatória de caráter histiocitário, granulomatoso, sub agudo, em focos, entre os túbulos, na zona limitante. Zona medular contendo apenas numerosos cilindros de hemoglobina nos túbulos coletores, de regra sem lesão das células parietais.

Trata-se de uma nefrose predominante da zona intermediária ou limitante do rim com reação hiperêmico-inflamatória secundária em focos de aspecto granulomatoso.

DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES GERAIS

Em resumo, nos 3 casos por nós observados, trata-se, como vimos, de indivíduos que, após a picada por serpente da espécie *Crotalus t. terrificus* apresentaram uma síndrome caracterizada sobretudo por uma anúria grave e progressiva, urina sanguinolenta com coloração vinhosa, hemoglobinúria, com perturbações visuais e outros fenômenos neurológicos, dando-se o êxito letal em poucos dias (3 e 8). Na autópsia, as lesões principais se observavam quase exclusivamente nos rins, sendo caracterizadas por lesões degenerativas graves, necrobióticas, predominando na parte ascendente da alça de Henle e túbulos contornados de 2.^a ordem, portanto, no segmento chamado "segmento intermediário" de Schweigger-Seidel. Neste encontramos, desde a degeneração grânulo-hialina das células, com picnose, cariólise, etc., degeneração vacuolar, esteatose e desaparecimento de muitas células (fig. 7). Na luz dos túbulos, notam-se cilindros de estrutura hialina, formados ora por massa única, (fig. 8), ora por fragmentos irregulares ou globosos, de coloração pardacenta ou marron, parda-avermelhada ou suja nos cortes corados pela hematoxilina-eosina, os quais davam tipicamente a reação da benzidina pelo método de Lepelne, (fig. 13), demonstrando a sua natureza hemoglobínica.

Na zona medular, os tubos coletores apresentam as células ilésas, porém no seu interior, ostentam, em grande número, os típicos cilindros hialinos de hemoglobina, principalmente, em nosso primeiro e terceiro casos, acompanhando-

as lesões degenerativas ou parenquimatosas mais graves, notava-se uma forte reação inflamatória do tecido intersticial, com edema e migração de granulócitos neutrófilos, linfócitos e plasma-células, e, em certos trechos, marcante reação histiocitária (figs. 12 e 14). Muitos cilindros eram então invadidos, também por granulócitos neutrófilos (figs. 18 e 19). Tais lesões inflamatórias, reacionais ou secundárias à destruição necrobiótica do epitélio, acompanhavam na sua intensidade as próprias lesões degenerativas e portanto eram mais notáveis no cortex renal e na zona limitante do rim em torno das partes ascendentes das alças e tubos contornados de segunda ordem, onde por sua vez as lesões degenerativas eram mais graves. Na zona medular, notam-se somente cilindros, sendo "limpa" de fenômenos inflamatórios (figs. 20 e 22), de vez que não apresentavam lesões degenerativas das células tubulares. Constitui, portanto, a zona medular pela simplicidade de sua estrutura e das lesões que nela se assestam, apenas uma indicação ou lugar de eleição para o encontro rápido dos cilindros hemoglobinúricos, como que patognomônicos da síndrome lesional.

* * *

Conforme vemos, as lesões encontradas por nós se sobrepõem exactamente às conhecidas na literatura, desde às descrições feitas na Alemanha por Minami, Hackradt, Bredauer (1917-23) sob a designação de "Verschüttungs-Nephrose" ("Nefrose de Soterramento"), e mais tarde, somente de 1942 em diante, 20 anos após, bem estudada nos países de língua inglesa, por Bywaters e Dible, Lucke e outros, sob a designação de "Crush-Syndrome", bem como por Hamburger na França e etc..

Dada a importância fundamental do conhecimento desses trabalhos para a boa compreensão do assunto, passamos adiante a uma análise detalhada das questões mais importantes contidas nos mesmos, imprescindíveis para a interpretação de nossos achados, bem como do conceito de nefrose e da nomenclatura mais apropriada a ser atribuída a essas lesões.

* * *

Seigo Minami (1923), de Tokio, trabalhando no laboratório do Prof. Pick em Berlim, publicou os seus achados sobre o rim em 3 casos do material de guerra colecionado pelo Prof. Pick de típica nefrose após soterramento ("Nephrose nach Verschüttung"). No mesmo material, A. Lewins, outro discípulo do Instituto de Pick, havia estudado as necroses musculares, em sua dissertação inaugural.

Segundo Minami, Herxheimer, Dietrich, Gräff e outros já haviam descrito bem as inflamações renais agudas, puras, observadas durante a guerra. Quanto às alterações, puramente parenquimatosas, predominantemente tubulares do rim,

haviam sido também estudadas por Hackradt, em sua tese inaugural, de Munich, 1917, e por Groll, no tratado de Schjerning (1921) sobre a experiência médica na guerra mundial em 1921.

Quanto às *necroses musculares*, observadas nos casos de soterramento, primeiro por L. Frankenthal, depois por Borst e Pick (e comunicados por Hackradt e Lewin), foram consideradas como características ou típicas, específicas para soterramentos por Frankenthal. Elas se produzem sem lesão demonstrável da parede vascular e sem formação de trombos, sob a forma de extensos focos, na musculatura das extremidades, principalmente nas inferiores. Wieting relaciona-as menos com a estase linfática e sanguínea de que com uma degeneração parenquimatosa dos elementos musculares. Groll considera-as uma espécie de embebição ácida osmótica ou colóido-química em consequência de um acúmulo de produtos do metabolismo. Outro grande grupo de autores (Dietrich, Bors, Schmincke, Wieting, Pick, Groll, Bredauer, Küttner), aceitam a concepção original de Frankenthal que considera a músculo-necrose como isquêmica. A isquemia seria devida à uma compressão direta do território ou do vaso principal, ou seria de natureza *vasomotora* (Borst). Para Pick poderia ser "indireta", secundária à uma lesão dos nervos vasculares. Groll salienta a significação das perturbações vasomotoras como a expressão de um determinado estado de choque.

Por isso, Bredauer fala nesses casos de infartos anêmicos do rim, baço e fígado, produzidos do mesmo modo como a anemia da pele ou das vísceras, também encontradas, por desvio da distribuição do sangue. Não seriam devidas às lesões vasculares ou trombos, porém a espasmos vasculares de condição traumática, no sentido de Borst caracterizou as nefroses agudas por ele encontradas após soterramento, como vasomotoras. Hackradt distinguiu também, nitidamente, entre as nefrites de guerra, propriamente ditas, representadas pro glomerulonefrites agudas hemorrágicas com todos os sinais característicos da inflamação, da *nefrose vasomotora aguda mortal*, condicionada pelo soterramento "Verschüttungs-nephrose".

Nas suas figuras, Minami reproduz típicos cilindros da zona medular, bem como a infiltração dos mesmos por células redondas pequenas. Os cilindros são mais ou menos pardacentos, pigmentosos, e não raros nas alças de Henle, mais raros nos túbulos contornados (pg. 257). São irregulares, dando uma reação pardo-escura nos cortes pelo *metodo de Lefenne a benzidina*. Nos 3 casos, a reação do ferro foi negativa, bem como a reação ao Sudau. Diz que nos seus casos, os achados no rim se superpõem aos de Bredauer. Trata-se de indivíduos sadios que vêm a falecer do 4.^o ao 7.^o dia após o esmagamento (Ver-chüttung).

Macroscopicamente, os rins apresentam-se aumentados de volume, flácidos, cápsula facilmente destacável, superfície lisa. Superfície de corte: cortex largo,

amarelado-róseo, tunefeito, turvo, desenho apagado, medular contrastando fortemente pela sua cor azulada escura, róseo ou mesmo violácea.

Microscopicamente: glomérulos não aumentados de volume, e, o que é importantíssimo, "tanto nos glomérulos, como nos mais finos vasos sanguíneos renais, encontra, em nenhum dos 5 casos, um desvio do conteúdo sanguíneo habitual" (pg. 259). A cavidade da cápsula de Bowann contém deposições, finamente granulosas. Em contraste com estes achados, os canaliculos urinários e principalmente os "Tubuliconorti", apresentam quase sempre notáveis alterações, com a imagem conhecida da degeneração parenquimatosa aguda, ou nefrose aguda, e os característicos cilindros de pigmento, pardacentos sujos ou cinzento pardacento, principalmente nos tubos coletores, nas radiações medulares. Dão sempre reação de benzidina pelo método de Lepheue, sendo negativas ao Sudan, e à reação do ferro, e positivas à coloração pelo sulfato de "Nilblau" e vermelho neutro, bem como à coloração de Smith-Dietrich.

Por este comportamento morfológico e microquímico, Minami interpreta o pigmento dos cilindros, como constituído por meta-hemoglobina, como também Bredauer. Segundo Minami, existe, pois nesses casos, uma nefrose, combinada com infartos de meta-hemoglobina, mais ou menos intensivos. A ausência dessa substância nos glomérulos e na cavidade capsular seria importante em relação ao local e teoria da eliminação da hemoglobina. Confirma a idéia de Miller nesse sentido, segundo o qual entrariam em consideração, somente o epitélio dos "tubuli-contorti" de 1.ª ordem e o da alça de Henle. Mesmo clinicamente, os caracteres da urina indicam a existência de uma meta-hemoglobinemia e meta-hemoglobinúria. Cita de passagem, entretanto, que em 2 casos, a pesquisa do CO-hemoglobina no sangue do cadáver, pedida pelo Prof. Piek, resultou negativa. Discute a ação do frio sobre a produção de uma hemoglobinemia e hemoglobinúria a qual foi produzida experimentalmente no coelho (Giese e outros) por congelamento e sua possibilidade nos soterrados.

Minami considera também, com Bredauer, a influência de produtos tóxicos do metabolismo, oriundos da extensa destruição de albumina dos músculos estriados, a qual produziria a destruição de glóbulos vermelhos e a formação de meta-hemoglobina.

Do fato que a destruição aguda de substância muscular pode condicionar uma hemoglobinemia e uma hemoglobinúria, Minami lembra um fato análogo retirado da patologia animal. Na hemoglobinemia e na hemoglobinúria equina, conhecida por "myositis parexysmalis myoglobinaemica equi", a qual é acompanhada de paralisia erural, encontram-se lesões degenerativas de vários grupos musculares (psoas, adutores, etc.), os quais, segundo Kitt (1911), agiriam, como venenos do sangue de origem miogênica. Minami lembra a idéia de Frohners, que já em 1884 asseverava que nessa afecção não se tratava, propriamente de hemoglobinemia, porém da eliminação de substância corante dos músculos lesados.

Conforme as novas investigações de H. Günther (1921), tratar-se-ia de *mioglobina*, aparentada, quimicamente com a hemoglobina, portanto de uma mioglobinemia e mioglobinúria.

Meyer-Betz (1911) descreveu também em um jovem de 13 anos, uma afecção idêntica à dos equinos, com hemoglobinúria paroxística "per-acuta" e graves paralisias musculares. Portanto, nesses casos, tratava-se de cilindros de mioglobina no rim, embora Minami chame a atenção (pag. 263) que tal determinação deveria ser feita, mais precisamente, por pesquisas exatas químicas e espectroscópicas.

Minami lembra também o papel tóxico possível das massas protéicas em destruição, das quais a mais estudada e capaz de produzir um choque mortal seria a histamina.

Bredauer concebe a nefrose, como desencadeada por um mecanismo vasomotor no sentido de Borst. Minami, porém, considera que como nos seus casos, bem como nos 2 de Bredauer, não há nenhuma base para admitir um desvio da circulação renal, que a mesma noxe autotóxica poderia condicionar, tanto a lesão parenquimatosa do rim, como a meta-hemoglobinemia e a meta-hemoglobinúria. A destruição de glóbulos vermelhos e a nefrose seriam pois sinais coordenados da auto-intoxicação.

O seu mecanismo é, portanto, diferente do da "nefrose aguda mortal vasomotora" após esmagamento, dos casos de Hackradt. Nestes, o rim mostrava muitas pequenas hemorragias na superfície e os ductos coletores apresentavam o lume, não raramente, cheio de verdadeiros cilindros hemáticos. Nos vasos aferentes e capilares glomerulares havia massas homogêneas, como expressão da êxtase, portanto para esta forma da nefrose aguda, podia-se admitir uma gênese traumático-vasomotora, no sentido de Borst. Nos casos observados por Minami, ao contrário, tratar-se-ia de uma forma traumático-tóxica de lesão aguda do parênquim renal.

Para tornar mais claro esse pensamento, poderíamos concluir portanto que, 1 — Forma traumático-vasomotora de Borst e Hackradt: 2 — Forma traumático-segundo a concepção de Minami, haveria 2 formas de nefrose pro soterramento: tóxica de Pick-Minami.

* * *

Bywaters e Dible (1942), reuniram em seu trabalho 22 casos, 10 dos quais haviam sido já relatados por vários autores. Em alguns destes, como referem, só tiveram acesso a blocos ou a cortes em parafina já corados.

Em todos a urina aparecia escura ou vermelha, acida, contendo albumina e dando a reação positiva da benidina. Ao exame espectroscópico encontravam-se as faixas características de absorção da miohemoglobina. O sedimento demonstrava cilindros e raros eritrócitos.

Na cura, o paciente podia parecer bem, excepto pequena inchação no membro comprimido. Mais tarde, porém, sobrevinha oligúria ou anúria, aumento de concentração da uréa, fosfatos e potássio no sangue. Morte no fim da primeira semana, ou cura após diurese. Esses AA. encontram também a mesma síndrome em casos de isquemia muscular de outras origens. *Microscopicamente* encontram completa necrose em pequenas áreas da zona intermediária, atingindo mais severamente a parte ascendente da alça de Henle e o segundo túbulo contornado; *ruptura do túbulo e protusão do cilindro no tecido intersticial com reação histiocitária em torno.* Nas lesões mais adiantadas nota-se fibrose. *Os cilindros são invadidos, dentro dos túbulos, por leucocitos polimorfonucleares neutrófilos.* Esta invasão é mais marcada na zona medular. "*Ela pode ser tão intensa*", dizem Bywaters e Dible, "*de modo a lembrar o quadro dos túbulos cheios de pús da pielonefrite ascendente*". (*) Tal inflamação porém, parece ser ascética e não há pielite; sóem dois casos ela se estendeu até o cortex, atingindo o segundo túbulo contornado.

Os cilindros são mais típicos nos túbulos coletores, vendo-se em muitos, em cortes transversais das papilas. São granulosos ou homogêneos. Não dão a reação de Peris. A reação à benzidina é positiva e Rinnington mostrou o espectro da piridina-hemocromogêneo pela adição de piridina e um agente redutor. Portanto as substâncias de que são constituídos os cilindros pertencem ao grupo haem de pigmentos e, como a urina mostrou conter mio-hemoglobina, tanto em solução como nos cilindros, "we may assume that this intratubular pigment is miohemoglobine or one of its derivatives".

Bywaters e Dible referem que tal síndrome havia sido descrita já durante a primeira grande guerra na Alemanha, no Handbuch de cirurgia militar de Kayser, quando nada havia ainda sido consignado na literatura inglesa ou americana.

Quanto à patogenese do quadro renal, seria devida para Bywaters e Dible á uma hemólise intra-vascular e não a um mero bloqueio mecânico dos túbulos.

* * *

Lucke, (1946), em um trabalho extenso sobre o assunto, refere também que lesões idênticas são sempre encontradas em uma grande variedade de condições como: traumatismos severos do músculo, isquemias musculares não traumáticas, queimaduras, transfusão com sangue incompatível, insolação, malária por Falciparum, toxemias da gravidez, eclampsia e lesões utero-placentares, alcalose, intoxicação pela sulfonamida, envenenamentos por certos agentes vegetais e químicos, anemia hemolítica, pancreatite aguda, choque por várias causas. Todas estas condições têm os mesmos aspectos em comum de um mesmo tipo padrão definido de alterações funcionais e lesões renais. O predomínio

(*) grifado por nós.

de cilindros de "heme", as lesões de natureza primariamente degenerativa, levaram ao uso do termo "*nefroze hemoglobinúrica*" para caracterizá-las. Porém considerando que "the location of the lesions is so characteristic and unique that the termo "*lower nephron nephrosis*" seems more descriptive and has been adopted".

Suas investigações são baseadas em 538 casos fatais do Instituto de Patologia do Exercito, durante a última guerra (Army Institute of Pathology), Washington.

Os tubulos coletores se apresentam raramente lesados em grau significativo, mas seus lumes podem ser obstruidos com cilindros de "heme". O estroma, como descreve Lueke, no texto e demonstra em suas microfotografias, é edematoso e exhibe uma reação inflamatória em focos, em torno da desintegração tubular. No início, as células participantes são predominantemente linfocitos e histiocitos; granulocitos são usualmente raros e células gigantes, ocasionais. Ulteriormente, aparecem fibroblastos e cicatrizes. "Quando os túbulos se tornam necróticos eles se podem romper dentro de uma veia, induzindo fenômenos de trombose. Os trombos usualmente são parietais, raramente oclusivos. Cilindros de heme compostos, são usualmente mais conspícuos nos túbulos coletores do que no nefron inferior, mau grado as alterações degenerativas raramente atingirem os túbulos coletores e a maioria destes aparecer normal.

Quanto à *patogenese* dos disturbios, Lueke consigna que, quando a destruição de células vermelhas é grande, como em uma hemólise intra-vascular extensa, nem toda a hemoglobina liberada pode prontamente ser metabolizada em pigmentos biliares e grande parte dela passa através dos filtros glomerulares por um mecanismo ainda discutido. A permeabilidade glomerular é alterada ou aumentada pelo mecanismo seguinte: quando a concentração de hemoglobina no plasma excede certo nivel, ela exerce uma ação vaso-constritora especifica, transitória, sobre as arteriolas renais (Mason e Mann). Surge, experimentalmente, uma albuminúria transitória por aumento da permeabilidade dos capilares glomerulares, o que induziria também uma hemoglobinúria, nos casos em que a hemoglobina é injetada intravenosamente, mesmo em experiências humanas. Tais alterações da permeabilidade do capilar seriam devidas á falta de oxigênio subsequente a vaso-constricção arteriolar.

É geralmente aceito que os poros das membranas são menores do que o diâmetro da molécula de soro-albumina, cujo peso molecular é aproximadamente, 70,000, e a qual normalmente não passa através do glomérulo. A molécula de hemoglobina tem aproximadamente o mesmo peso, sendo possível que uma pequena proporção, talvez 3% (Lueke) dos poros capilares seja suficientemente grande para permitir a penetração da hemoglobina, ou que a hemoglobina possa se dissociar em moléculas de menores dimensões que possam então passar através da maioria dos poros dos capilares normais, e, principalmente, que a permeabi-

lidade glomerular seja aumentada, e, portanto, todos os poros sejam alargados (Yuile, Bott e Richards) (cit. por Lucke).

Uma porção relativamente pequena de hemoglobina é reabsolvida pelas células do segmento proximal, por um processo semelhante ao da fagocitose (Yuile). Segundo Bywaters e Stead a injeção intravenosa da mio-hemoglobina leva a insuficiência renal com retenção de pigmento, quando a acidez da urina alcança níveis de pH 4,5 a 6,1. A hipótese de que a acidez da urina e de primeira importância na gênese da desintegração renal levou ao uso terapêutico da alcalinização nos casos de trauma muscular severo, ou de hemólise intravenosa, embora outros autores pensem de modo contrário.

Quanto à idéia de que a isquemia renal, e conseqüentemente a anoxia, é de importância fundamental na patogenese destes distúrbios, Lucke relembra aqui o famoso ditado de Haldane: "Anoxia not only stops the machinery but wrecks the machine". Assim todo o agente que diminui a circulação sanguínea nos capilares glomerulares e peri-tubulares, reduzindo a pressão nestes capilares, leva a uma diminuição da filtração e do suprimento essencial de oxigenio.

Concluindo (pag. 394) Lucke, resume as lesões específicas que ocorrem no rim como essencialmente e selectivamente restritas aos segmentos inferiores do nefron, sendo caracterizadas por "degeneração focal, ou nefrose, presença de cilindros de "heme", reações inflamatórias secundárias no estroma circunjacente e trombose das veias de paredes finas.

Quanto à patogênese relembra, em suas conclusões, que provavelmente vários fatores estejam combinados, entre os quais: produtos de degradação da mioglobina e hemoglobina, produtos da destruição de tecidos, alteração físico-química do sangue e dos fluídos do corpo, choque e distúrbios do afluxo sanguíneo renal resultando em isquemia do rim e anúria.

* * *

Entre nós Pizarro (1950), em longo trabalho, passa em revista as várias condições morbidas capazes de desencadear a síndrome, resumindo-as em 24 condições principais, entre as quais porém não menciona o envenenamento ofídico. Em seu trabalho, estuda principalmente a incidência dessa síndrome em casos obstétricos, bem como a respectivo mecanismo patogênético.

CONCEITO DE NEFROSE

Hamburger (1950), em suas observações, salienta o fato de que as alterações tubulares maciças se juntam, muitas vezes, focos de necrose e uma reação do tecido intersticial com infiltrados linfoplasmocitários, lesões inflamatórias perivasculares, além de um certo grau de proliferação fibrolásticas e de tromboses intra-vasculares. Porisso, "o termo nefrose não deve ser usado" diz

Hamburger. "porquanto leva a uma confusão triste com a síndrome nefrótica e outras nefropatias (como a nefrose lipóidica) e porque a reação intersticial acima demonstra que o processo é inflamatório tanto como degenerativo, merecendo o nome de nefrite". Hamburger afirma ainda: "As lesões tubulares se estendem a todo o comprimento do tubo, afetando tanto o tubo proximal quanto a alça de Henle e o tubo distal. Por esta razão, parece-nos *incerto* utilizar o termo "*lower nephron nephrosis*" proposto por Lucke em 1946 e que parece ser rapidamente generalizado nos países de língua inglesa. A expressão *tubulo-nefrite* que opõem esta classe morbida às nefropatias glomerulares, é certamente preferida," conclui Hamburger.

Dible (11), salienta igualmente serem as lesões extensas à todo o nefron e não somente à parte distal.

Aliás, é sabido como o próprio conceito de nefrose tem sido discutido, sobretudo nos últimos tempos.

Mesmo entre nós, já Lemos Torres e Lemos Torres, em 1940, acentuavam como tal conceito muitas vezes se pode apresentar precário, dadas não somente as diferentes interpretações a lhe serem atribuídas (Fahr, Randerath), como também os desacordos anatomo-clínicos que os dois autores não raro encontraram em seus próprios casos. Salientam as dúvidas existentes no conceito de nefrose, acentuando que "as entidades nosográficas são noções abstratas resultantes de uma generalização esquemática por mera necessidade de classificação". Porisso, os Lemos Torres já, nessa data, lançam a interrogação, si devemos "recusar a nefrose como uma entidade clínica autónoma". Relembra a opinião de Randerath segundo o qual nas nefroses não haveria uma degeneração primária do túbulo, mas sim que as modificações morfológicas destes, dada a unidade do nefron, são causadas por uma perturbação funcional do glomerulo, com ou sem lesões demonstráveis histologicamente. Daí a definição de nefrose de Randerath, que constituiria "primeiramente uma modificação da permeabilidade do capilar glomerular a qual pode ou não se acompanhar de lesões da parede capilar e secundariamente, provocar modificações morfológicas do epitélio dos túbulos e dos glomérulos". Fahr se opõe a esta concepção insistindo em sua divisão das nefroses em glomérulo-nefroses e túbulo-nefroses, do mesmo modo com Volhard, o qual admite como causa da nefrose a ação direta do tóxico, em geral de origem microbiana, sobre o parenquima renal.

Assim, Lemos Torres e Lemos Torres como que antevendo as discussões que ainda deveriam sobrevir sobre a pureza desse conceito, terminam afirmando, à guiza de conclusão "que o capítulo das nefroses não é ainda um terreno pacífico, pois a discussão sobre esse assunto não se pode considerar como encerrada". Contudo, para justificar a conservação desse conceito, ponderam, ao terminar: "mas o espírito estudioso tem necessidade de uma unidade nas noções que ele adquiriu, embora seja esta unidade uma hipótese".

Volhard, como é sabido, admite casos de nefrose com predomínio de um componente nefrítico, revelado por leve hipertensão e hematúria e sem lesões histológicas do glomérulo e já afirmava que não se pode muitas vezes distinguir histologicamente a nefrose da glomerulonefrite leve com predominância nefrótica, pois, entre ambas existe uma transição insensível.

Conhecido é também o conceito de Bell e Dunn que vão mais longe, vendo apenas diferenças de intensidade ou quantitativas dos sintomas nas duas entidades, com transições insensíveis, e considerando, por isso, a nefrose como uma variedade especial de nefrite simples.

Pouco mais tarde, em 1942, o conceito de nefrose sofreu grande revisão por parte do grupo de clínicos e anátomo-patologistas do "London-Hospital". Assim Ellis (1942), em um dos trabalhos em que resume as observações pessoais de cerca de 20 anos, e de 10 anos em colaboração com os Drs. H. Evans e C. Wilson, referentes a um material de 600 casos estudados clinicamente e 200 com autópsias e estudo histológico sobre a chamada moléstia de Bright, afirma: "*I do not think that this conception of nephrosis as a separate entity is justified*". "Em nossa experiência, diz ele, si o paciente com a assim chamada "nephrosis" não morre nos estágios precoces ou não sara, ele se torna posteriormente indistinguível de um paciente com a nefrite do tipo 2". Além disso, si examinarmos casos de falecidos nos estágios precoces, há uma graduação no quadro histológico da assim chamada *nephrosis* para a nefrite tipo 2. No mais das vezes, vários casos tidos clinicamente como nefroses mostram as alterações histológicas da nefrite tipo 2, enquanto, ao contrário, alguns pacientes que nós reconhecemos clinicamente como nefrite tipo 2, durante a vida, revelam na autópsia o quadro histológico de nefrose". "Na minha opinião, afirma Ellis, a diferenciação essencial não se acha entre nefrose e nefrite, mas entre a nefrite tipo 1 e a tipo 2; se a separação é feita neste ponto, os casos da chamada nefrose caem naturalmente em seu lugar com outros exemplares de nefrite tipo 2. *Incluídos em nossas séries de nefrite tipo 2 estão, por isso, 12 casos que tanto sob base clínica como histológica seriam chamados nefroses por varios observadores*".

NOMENCLATURA

Um ponto que nos parece deve ser discutido é o da *nomenclatura atualmente admitida para os diversos segmentos do nefron e conseqüentemente para as formas respectivas de nefroses*. Ao contrário de ser tão simples como nos dá a entender Lucke, é esta uma questão complexa e careceria bem de uma revisão, como está acontecendo atualmente para tantos setores da patologia renal. Não seria, por isso, nada demais que o mesmo acontecesse para a sua nomenclatura histológica, afim de melhor adaptá-la aos novos conceitos atuais da patologia.

Assim Lucke, nas pags. 384 e 385 de seu trabalho, simplificando um tanto a nomenclatura do túbulo renal, diz que este é diferenciado em 3 segmentos

principais, que chama proximal (superior), intermédio e inferior (upper, intermediate, lower). O segmento intermédio é dado, na nomenclatura adotada por Lucke, como a parte delgada da alça de Henle, não citando entretanto, nenhuma vez, neste capítulo, quais os histologistas ou anatomistas dos quais terá retirado essa nomenclatura. O *segmento inferior* seria constituído pela parte espessa de Henle e o *tubo contornado distal*. Estas duas porções são consideradas como uma unidade histológica e funcional, ou "lower segment". Os *tubos coletores* não constituem partes dos nérons, pois que são simplesmente tubos excretores que levam o filtrado glomerular já completamente modificado, a urina, para a pelvis renal.

Basta-nos, entretanto, rápida revisão da literatura para verificarmos não ser tão simples tal nomenclatura, nem unanimemente aceita.

Assim, Poirier e Charpy, no seu capítulo "Nouvelles Conceptions du Canalicule Urinaire", 1925, pg. 83-85, referem que o tubo urinífero compreende, além do glomérulo, 3 segmentos sucessivos: "segmento labiríntico (tubo contornado), um segmento medular (de Henle), um segmento labiríntico, (*canal intermediário*) (*) , aos quais se segue uma série de segmentos medulares (colectores).

K. Peter, (1909) pelo método da dissociação e das reconstruções distinguiu 6 segmentos sucessivos, o último dos quais (F) ou "*canal intermediário*" (ou tubo contornado distal), compreende uma porção meândrica espessa e escura, colocada entre duas porções mais finas e claras".

Na nomenclatura de Policard, o que ele chama de "segmento intermediário" corresponde aos segmentos D, E, F, de Peter, caracterizando-se por um epitélio a bastonetes basais, sem cutícula e sem limites intercelulares nítidos.

Este segmento a bastonetes sem cutícula estriada (segmento III) compreende o ramo ascendente da alça de Henle e o segmento intermediário.

Segundo Hovelacque e Turchini, 1938 (pgs. 209-11), "o segundo segmento contornado, longo de 6 milímetros" é chamado por "peça ou *segmento intermediário* de Schweigger Seidel (1865), segmento intersticial, segmento intercalar, segmento distal (*tubulus contortus II, pars convoluta II*) do tubo urinário". Os autores usam, porém, em todo o texto, mau grado essa grande sinonímia, a designação de segmento intermediário. E concluem ainda que "a divisão clássica de Schweiggerseidel permanece contudo como "la plus generalement adoptée".

Celestino da Costa (1944) tomo 2. 1.^a parte, 2.^a edição, pg. 214, diz: "esta segunda porção cortical, alargada, do ramo ascendente da ansa, recebe os nomes de, *peça intermediária de Schweigger-Seidel, segmento distal* do tubo urinífero, ou tubo contornado II.

(*) grifado por nós.



Confirmando o conceito de H. Braus (1924), Celestino da Costa acrescenta que o "conjunto de segmentos aqui descritos representa a parte do tubo urinífero relacionada com a formação da urina; é este conjunto que constitui o "nefrônio". Realmente, como se sabe, segundo H. Braus (1924), os primeiros segmentos do tubo urinífero ou nephron constituem a parte secretora do rim; o último, a parte excretora.

No trabalho de Lucke, nota-se como esse autor adota o termo de nefron distal ou inferior, no seu esquema, sem entretanto, mencionar essa numerosa sinonímia encontrada na literatura para as diversas partes do tubo urinífero.

Assim sendo, baseados já nessa própria multiplicidade de nomenclatura que atribui ao mesmo segmento, ora a designação de "segmento distal ou inferior", ora a mais freqüentemente adotada de "segmento intermediário (Hovelacque e Turchini), é evidente que na patologia renal, tanto se poderia designar os quadros em que predominam lesões do segmento intermediário, como nefrose do nefron inferior, ou como nefrose do nefron intermediário. Tudo depende apenas dos termos que o A. usasse habitualmente para designar, na histologia normal, a parte correspondente do túbulo: si o termo usado fosse "segmento distal" ou "inferior", então seria preferida a designação de nefrose do nefron inferior, como fez Lucke. Si, porém, se prefere, e é o que nos parece mais justo, a designação de "segmento intermediário" para a designação dessa parte do túbulo renal, então dever-se-á adotar, para designar a síndrome respectiva, o termo "nefrose do nefron intermediário", que propomos, assim neste trabalho.

Este modo de encarar teria também talvez a vantagem de deixar reservado um nome, para quando pretendessemos batizar os quadros renais em que as lesões predominantes se localizassem realmente na zona medular ou nos tubos coletores, que afinal, convenhamos, constituem no ponto de vista estritamente da patologia, os verdadeiros segmentos distais ou inferiores do túbulo renal. Não do "nefrônio" certamente, pois este por definição, ou por convenção adotada até agora, se convencionou chamar somente a parte secretora do túbulo renal. Mas o túbulo propriamente se continua até os coletores, na papila renal.

Ora, acontece que os exemplos de tais lesões predominantes na zona medular do rim, não são raras. De um lado estão aquelas produzidas pela gota úrica no rim, de outro aquelas produzidas na zona medular por condições etiológicas as mais variadas, principalmente em certas intoxicações experimentais, relembradas ainda recentemente por White, Mori e Chavez (Journ. of Nat. Cancer Inst., 1952), como intoxicação pelo vinylamin (Levaditi), tetrahydroquinolína (Relus), bromthylaminobromidrato (Oka), em ratos pela exclusão de gorduras na dieta (Burr e Burr, Borland e Jackson), etc.

Seria, então, o caso de se perguntar: não seriam estas, verdadeiramente, as formas mais legítimas de nefroses do nefron inferior?

Ora, é evidente, que a adopção de uma tal classificação nesse setor das moléstias renais, implica em um alargamento ou revisão do conceito do nefron. Tentamo-la aqui, não baseados puramente na histofisiologia e embriologia do rim, mas nas necessidades da patologia, e encarando a questão, não do ponto de vista estritamente funcional que permitiu a subdivisão clássica do tubo urinário em duas partes, a saber, nefron (parte secretora) e tubo coletor (parte exclusivamente excretora), mas empregando a expressão nefron como sinónimo de tubo urinífero em toda a sua extensão, em todos os seus segmentos, bem entendido, daqueles que integram a totalidade do parenquima renal e somente esta.

As considerações acima são feitas não no simples desejo de crear novos nomes, por ventura complicando nomenclaturas simples já existentes, o que absolutamente não é o caso para o rim, como vimos, mas de ventilar efetivamente o assunto oferecendo ao debate novos pontos de vista que possivelmente podem se tornar úteis na classificação e conceituação das moléstias renais.

RESUMO

O problema das lesões produzidas pelo veneno crotálico no homem foi pouco estudado até agora. Em vista do seu grande interesse para a patologia, os autores relatam o estudo anátomo-patológico minucioso dos achados feitos em 3 casos humanos de envenenamento por cascavel. O primeiro caso foi autopsiado no Departamento de Anatomia Patológica da Escola Paulista de Medicina, possuindo a descrição completa dos achados em todos os órgãos, tanto macro — como microscópica. Os 2 outros foram autopsiados no Serviço de Verificações de Óbitos do Hospital das Clinicas, tendo sido enviados gentilmente fragmentos dos órgãos principais ao Instituto Butantan, onde foi feito o presente estudo histopatológico.

As lesões encontradas consistiram, principalmente, em fenomenos degenerativos e necrotizantes, sobretudo, na parte ascendente da alça de Henle e segundo túbulo contornado, com presença de cilindros no interior, os quais deram a reação positiva da hemoglobina pelo método da benzidina de Lepenne. Os cilindros são numerosos também na zona medular, no interior dos tubos coletores de Belini. Porém, na zona intermediária do rim e no cortex, em torno dos túbulos mais degenerados, nota-se em dois casos, reação inflamatória e intersticial por granulócitos neutrófilos, com edema e, por vezes, marcante hiperplasia em focos de células histiocitárias. Na zona medular, pelo contrário, os AA. accentuam o facto de que os tubos de Belini contêm somente cilindros, não apresentando fenomenos degenerativos ou necróticos, e, conseqüentemente, nenhuma reação inflamatória em torno. Os autores salientam esse fato que dá à zona medular a impressão de "limpa", em contraste com as zonas intermediária e cortical do parenquima, cuja imagem se torna menos nítida por causa da presença de lesões inflamatórias reacionais.

Quanto à sua interpretação, tais lesões se superpõem exatamente àquelas já conhecidas desde os primeiros trabalhos de Hackradt, Minami, sob a designação de Nefrose por soterramento ("Verschüttungs-Nephrose"), depois por Bywaters e Dible sob a designação de "Crush-Syndrome" e posteriormente descritas como "nefrose do nefron distal" (Lucke) em um número muito grande de outras condições mórbidas e tóxicas (Lucke, Hamburger, etc.). Estas são caracterizadas, de regra, por uma mio-hemoglobulinúria ou simples hemoglobinúria, ou por uma anemia hemolítica, como nos envenenamentos, intoxicações, toxemia gravídica, malária pelo *Pl. falciparum*, transusão de sangue incompatível, sulfonamidas e etc. Tais lesões não tinham sido descritas, entretanto, até agora em casos de intoxicação ofídica. Trata-se portanto, de uma nova condição etiológica que os autores acrescentam pela primeira vez, na literatura, no rol das múltiplas condições mórbidas já citadas pelos autores acima, e, entre nós, por J. J. Pizarro, na produção da nefrose hemoglobinúrica. Quanto à nomenclatura, ao contrário de Lucke que designou tal quadro por nefrose do nefron inferior ("lower nephron nephrosis"), os autores discutem as bases dessa nomenclatura, relembando a confusão na sinonímia usada ainda atualmente por diversos autores em relação aos diferentes segmentos do nefron. Considerando que as partes mais atingidas nessas lesões são justamente aquelas designadas pela maioria dos autores como o "segmento intermediário" do nefron, desde Schweigger-Seidel, e ainda o fato de ser a localização principal das lesões mais intensas, não na zona medular, mas, realmente na zona limitante e cortex renal, preferem dar a esse quadro a denominação de "Nefrose do Nefron Intermediário" ou "Nefrose Necrotizante do Nefron Intermediário". Sugerem a necessidade de se reservar na Patologia renal, a designação de "nefroses da parte distal" do túbulo urinário para os quadros em que as lesões degenerativas e necrotizantes são realmente predominantes na zona medular do rim, como é o caso para as lesões renais produzidas pela gota úrica e por várias outras condições mórbidas citadas ainda recentemente no trabalho de White, Mori, e Chavez. Finalmente, quanto às lesões inflamatórias ou nefriticas encontradas no primeiro caso, assinaladas também por Hamburger e desde Minami e Bywaters no próprio "Crush-Syndrome", concordam que as mesmas são secundárias às lesões principais, degenerativas ou nefróticas, dessas síndromes.

SUMMARY

The problem of the lesions which crotalic venom produces in man has not been studied to any large extent in the past. In view of its great interest to pathology, the authors describe in detail the anatomo-pathological study of 3 human cases of rattlesnake poisoning. Autopsy of the first case was performed in the Department of Pathological Anatomy of the Escola Paulista de Medicina and permitted a complete description of the findings in every organ, both ma-

cro — and microscopically. The two other cases were submitted to autopsy in the Hospital das Clínicas, and sections of the principal organs were sent to the Instituto Butantan for this histopathological study.

The lesions found consisted chiefly of degenerative and necrotic phenomena, especially on the ascending part of the Henle loop and the second convoluted tubule, with cylinders present inside which gave a positive hemoglobin reaction by Lepelne's benzidine test. The cylinders were also numerous in the medullar zone, inside the Bellini collecting tubes. In two of the cases, there was in the intermediate zone of the kidney and the cortex, around the more degenerated tubules, an inflammatory and interstitial neutrophilic granulocyte reaction, with edema and some marked focal hyperplasia of histiocytic cells. In the medullar zone, however, the Bellini tubes contained only cylinders, without any sign of degenerative or necrotic phenomena and, consequently, absence of any inflammatory reaction in that region. The authors stress this fact which gives to the medullar zone the impression of a "clearing", in contrast to the intermediate and cortical zones of the parenchyma which presents a less neat pattern on account of the presence of reactionary inflammatory lesions.

As to their interpretation, such lesions may be superposed exactly to those first described by Hackradt, Minami, under the denomination of burial nephrosis ("Verschüttungs-Nephrose"), by Bywaters and Dille as Crush-Syndrome and later as Nephrosis of the distal nephron (Lucke) in a very large number of other morbid and toxic conditions. These are characterized, in general, by myohemoglobinuria or simple hemoglobinuria or by hemolytic anemia, such as are found in poisonings, intoxications, toxemias of pregnancy, malaria by *Pl. falciparum*, transfusion of incompatible blood, sulfas, etc. However, lesions of this type have not hitherto been described in cases of ophidic intoxication. The authors are therefore dealing for the first time with a new etiologic condition which they contribute to the literature of the multiple morbid conditions by the above-mentioned authors and, amongst Brazilian publications, by J. J. Pizarro, for the production of hemoglobinuric nephrosis. Contrary to Lucke's designation of lower nephron nephrosis, the authors discuss the basis of this nomenclature, recalling the confusion, in the synonymy which is still being used by several authors with respect to the different segments of the nephron. Considering that the parts most affected by these lesions are just those which have been termed the intermediate segments of the nephron since Schweigger-Seidel, and that the more intense lesions are principally localized, not in the medullar zone, but really in the limiting zone and the renal cortex, the authors prefer for this type of pattern the denomination "Intermediate Nephron Nephrosis" or "Necrotizing Intermediate Nephron Nephrosis". They suggest the necessity of reserving, in renal pathology, the term "nephrosis of the distal or lower part" of the urinary tubule for those cases where degenerative and ne-

crotic lesions are really predominating in the medullar zone of the kidney, such as the renal lesions produced by uric gout and many other morbid conditions which have recently been described by White, Mori and Chavez. Finally, the authors agree that the inflammatory or nephritic lesions found in their first case, which had also been described by Hamburger and since Minami and Bywaters in the proper Crush-Syndrome, are secondary to the principal degenerative or nephrotic lesions of these syndromes.

ZUSAMMENFASSUNG

Die durch *Crotalus t. terrificus* — Toxin beim Menschen hervorgerufenen pathologischen Veränderungen sind bisher wenig untersucht worden. Im Hinblick darauf, dass dieses Problem von grossem Interesse für die Pathologie ist, berichten Verff. über ihr eingehendes Studium der pathologisch-anatomischen Befunde an 3 Fällen von Klapperschlangenvergiftung beim Menschen. Einer dieser Fälle kam in der pathologisch-anatomischen Abteilung der Escola Paulista de Medicina in São Paulo zur Sektion, welche auch im Besitz der vollständigen Beschreibung aller makro — und mikroskopischen Organbefunde ist. Die Sektion der anderen beiden Fälle fand im Leichenschauhaus der Universitätsklinik von São Paulo statt, das dem Instituto Butantan, wo die hier wiedergegebenen histopathologischen Untersuchungen durchgeführt wurden, freundlicherweise Teile der hauptsächlichlichen Organe überliess.

Die angetroffenen Veränderungen bestehen im wesentlichen in Degeneration und Nekrose vor allem am aufsteigenden Schenkel der Heleschen Schleifen und an den Tubuli contorti zweiter Ordnung unter Anwesenheit von Zylindern im Lumen, die mit der Benzidinprobe nach Lepehne positive Hämoglobinreaktion ergaben. Zahlreiche Zylinder fanden sich auch im Markteil, und zwar im Innern der Bellinischen Sammelröhrchen. In der Übergangszone der Niere und in der Rinde wurden indessen in zwei der Fälle um die am meisten degenerierten Tubuli herum interstitielle Entzündungsprozesse mit neutrophilen Granulozyten, Öden und manchmal deutlicher Hyperplasie histiozytärer Zellherde gefunden. Im Gegensatz dazu betonen Verff., dass die Sammelröhrchen des Markes nur Zylinder enthielten, aber keinerlei Degenerations — oder Nekroseerscheinungen und demzufolge auch keine Entzündungsreaktionen der Umgebung aufwiesen. Die Verff. heben diesen Umstand hervor, da er dem Markteil den Eindruck von "Sauberkeit" gegenüber der wegen der Anwesenheit von Entzündungsschäden weniger rein wirkenden parenchymatösen Übergangs- und Rindenschicht verleiht.

Bezüglich ihrer Interpretation sei bemerkt, dass sich die Befunde genau mit denen decken, die seit den ersten Arbeiten von Hackradt und Minami als Verschüttungsnephrose bekannt sind, dann von Bywaters und Dible als "Crush-Syndrom" und später bei einer grossen Anzahl weiterer Krankheits- und Intoxikationsfälle (Lucke, Hamburger U. S. W.) als Nephrose des distalen Ne-

phrons (Lucke) beschrieben wurden. Sie sind im allgemeinen durch eine Myohämoglobinurie oder einfache Hämoglobinurie charakterisiert, oder auch durch eine hämolytische Anämie wie bei Vergiftungen, Schwangerschafts- to-unverträglichem Blut, Sulfonamide u. s. w. Derartige Befunde sind jedoch xämie, durch *Plasmodium falciparum* verursachter Malaria, Transfusion von bisher noch nicht in Fällen von Schlangenbissvergiftung beschrieben worden. Es handelt sich demnach neben den vielfältigen, bereits von den oben erwähnten Autoren und in Brasilien von J. J. Pizarro angeführten Ursachen für das Zustandekommen der Nephrosis haemoglobinurica hier um einen weiteren und erstmalig von den Verff. in die Literatur erhobenen ätiologischen Faktor. Was die im Gegensatz zu Lucke stehende Nomenklatur anbelangt, der den hier beschriebenen Symptomenkomplex als Nephrose des unteren Nephrons bezeichnet, so diskutieren Verff. die Grundlagen dieser Benennung, wobei sie an die Konfusion bei der heutzutage noch von verschiedenen Autoren für die einzelnen Abschnitte des Nephrons angewendeten Synonymie erinnern. Unter Berücksichtigung, dass die am meisten von diesen Befunden betroffenen Teile gerade die von der Mehrzahl der Autoren seit Schweigger-Seidel als Zwischenstücke des Nephrons bezeichneten sind, und ferner, dass sich der Sitz der ausgeprägtesten Läsionen nicht im Mark sondern in Wirklichkeit hauptsächlich in der Grenzschrift und in der Nierenrinde befindet, möchten die Verff. für das erwähnte Bild der Bezeichnung "Zwischenstücksnephrose" oder "Nekrotisierende Zwischenstücksnephrose" den Vorzug geben. Es wird die Notwendigkeit hingewiesen, in der Nierenpathologie den Ausdruck "Distale Nephrose" der Harnkanälchen auf die Fälle zu beschränken, in denen Degeneration und Nekrose tatsächlich im Nierenmark vorwiegt, wie es bei denjenigen Nierenschädigungen der Fall ist, die durch Arthritis urica und verschieden andere, erst kürzlich in der Arbeit von White, Mori und Chavez aufgeführte Ursachen ausgelöst werden. Was schliesslich die im arsten Fall beobachteten entzündlichen und nephritischen Prozesse anbetrifft, auf die auch von Hamburger und Minami und Bywaters beim eigentlich "Crush-Syndrom" hingewiesen wird, so sind Verff. ebenfalls der Meinung, dass sie gegenüber den hauptsächlichlichen, degenerativen oder nephritischen Schäden nur Sekundärererscheinungen sind.

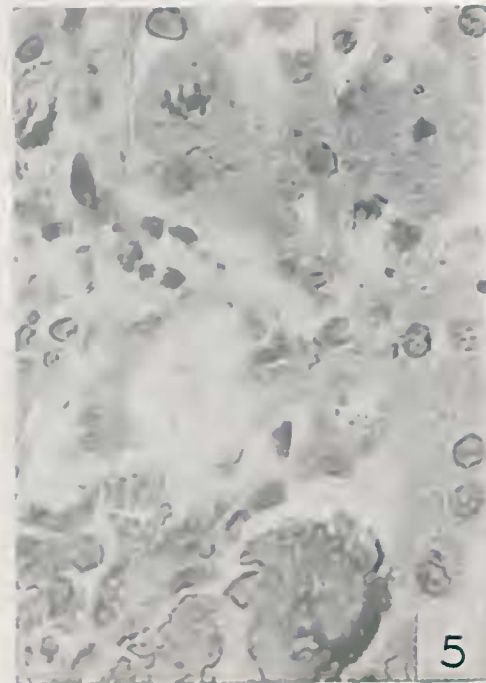
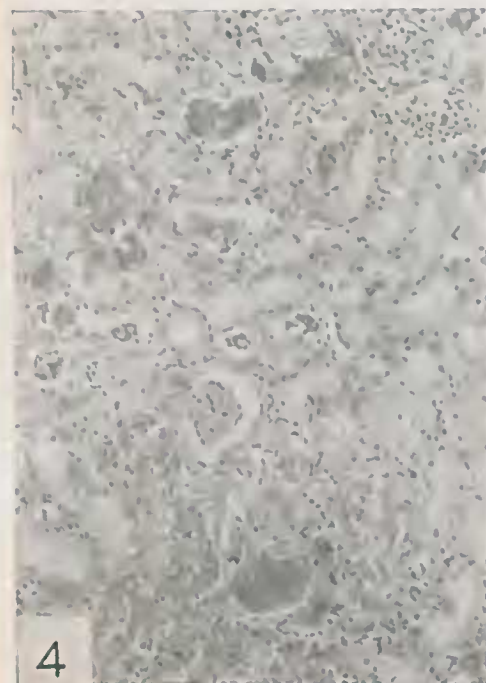
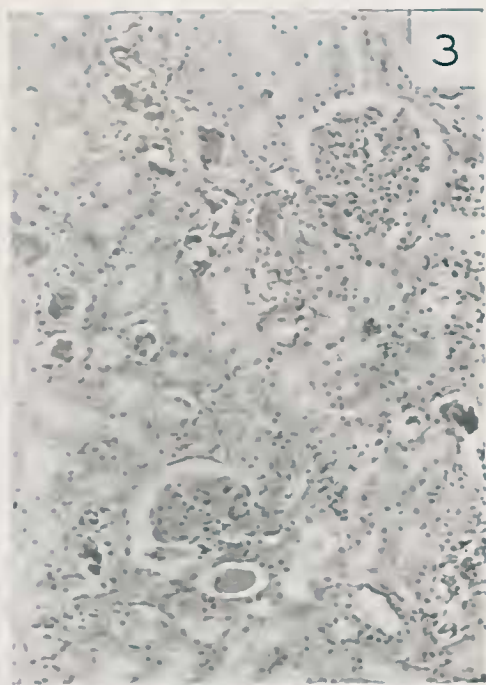
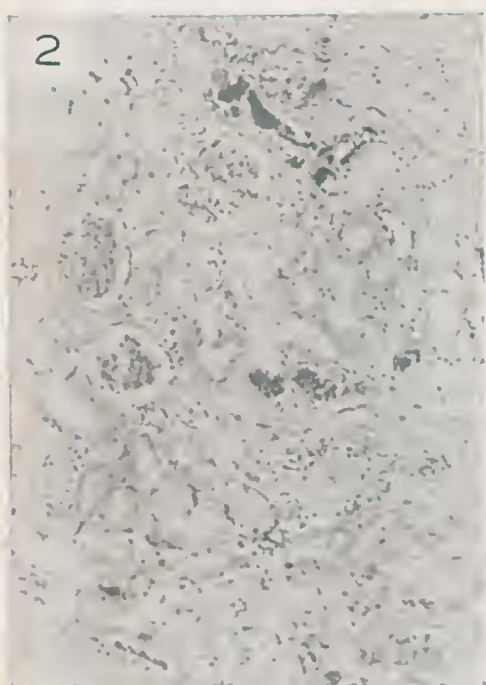
Agradecimentos — Agradecemos: Ao dr. João Sesso, clinico do Instituto Butantan, pela gentileza de nos fornecer os resumos dos dados clinicos, aqui relatados, dos casos 1 e 2 e 3. Ao dr. Evandro Pimenta de Campos, da Faculdade de Medicina de São Paulo, a quem devemos a gentileza da remessa do material fixado e dados gerais da autopsia do caso 3. Ao dr. José Lopes de Faria pela remessa de fragmentos de vários órgãos do caso 2. Ao dr. A. Rotondi pelos exames de urina do caso II.

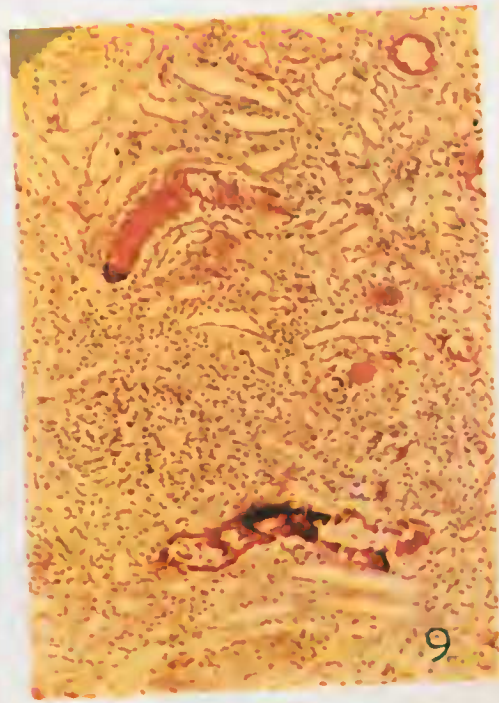
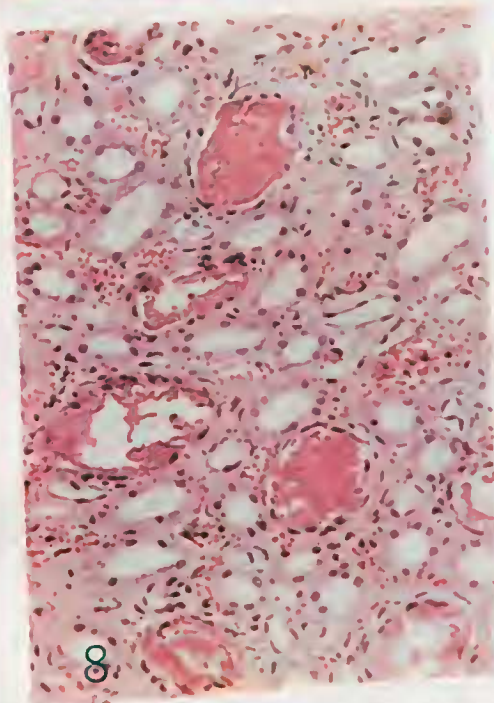
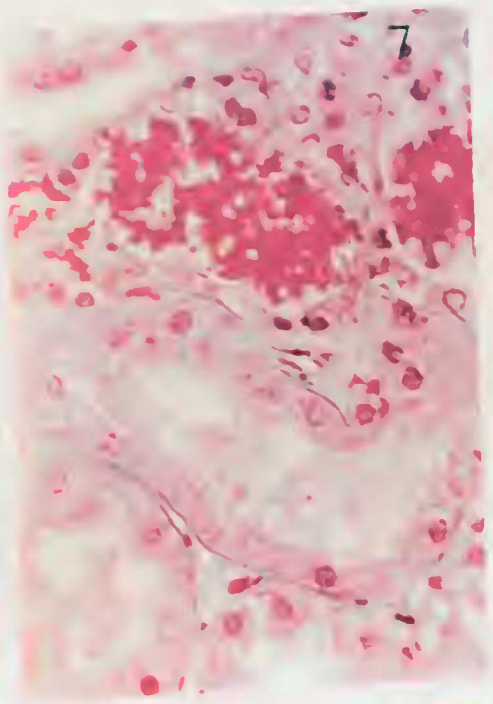
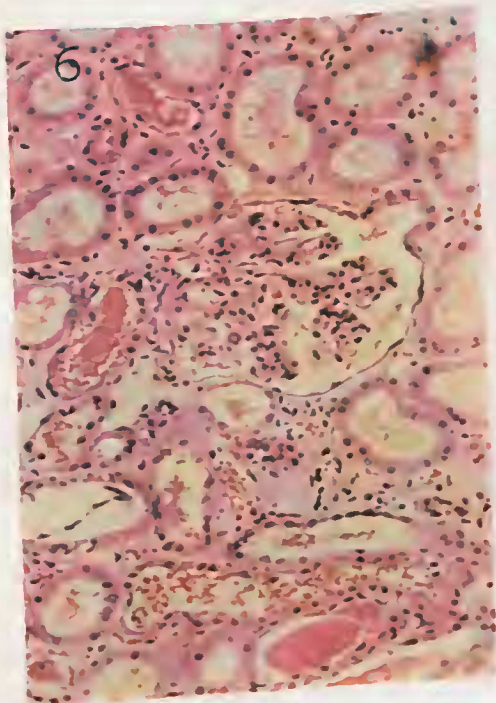
BIBLIOGRAFIA

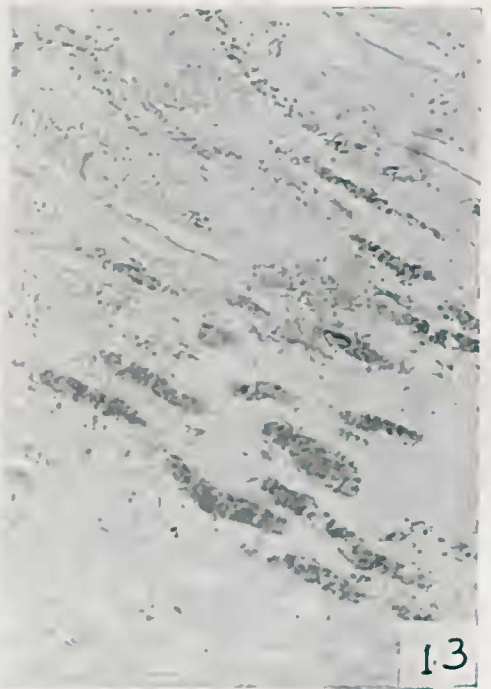
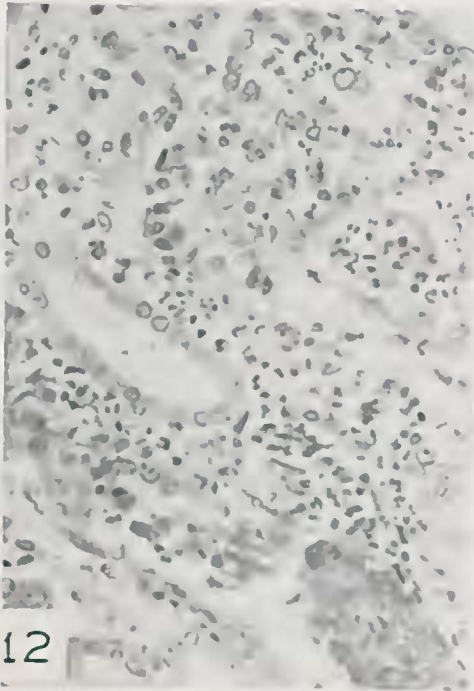
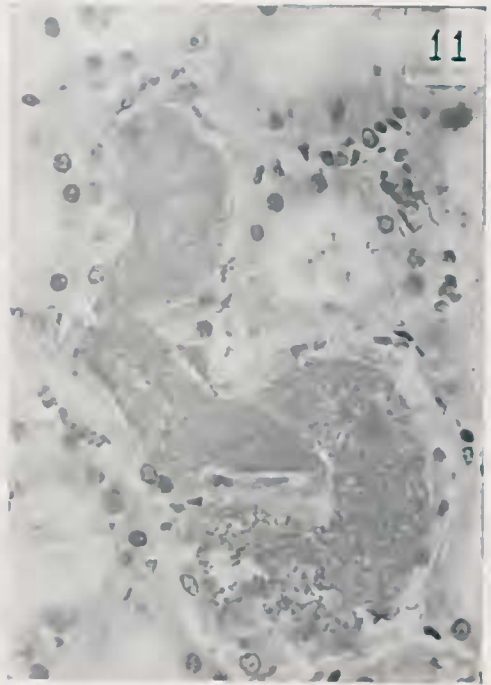
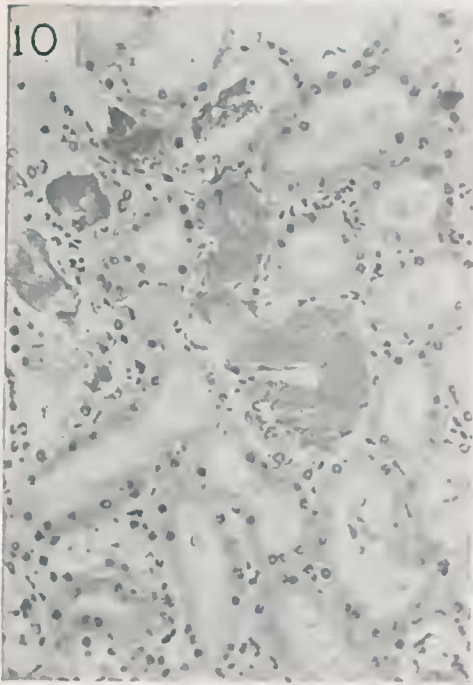
1. Amorim, M. de F., Mello R. F. e Saliba F. — Evenenamento Botropico e Crotalico — Contribuição para o estudo experimental das lesões. — *Memórias do Instituto Butantan*. 23: 63-108, 1951.
2. Amorim, M. de F., Mello R. F. e Saliba — Sur la Formation de Thrombes Hyalins dans les Capillaires Pulmonaires dans l'Empoisonnement Experimental para le Venin Bothropique. *International Congress of Clinical Pathology. Meeting of 20.7.1951. London*.
3. Amorim, M. de F., Mello R. F. Aun, R. A. Wajchenberg e Sesso J. Neurose do Neuron Intermediario no Envenenamento Crotalico Humano. *Sociedade de Biologia de S. Paulo. Sessão de 24.6.52*.
4. Apitz — (Veneno crotalico). *Zentralblatt f. Allg. Pathologie u. Anat.* 57: 273-277, 1933.
5. Borst, M. — Lehrbuch der Kriegschirurgie von Borehard und Schmieden 1917 und Volkmanns Sammlung Kilm. Vorträge Nr. 735, 1917.
6. Bott, P. A., e Richards J. N. — Passage of Protein mollecules through glomerular membranes. *J. Biol. Chem.* 141: 291-310, 1941. (Cit. por Lueke).
7. Bredauer — Pathologisches Befunde bei Verschuttungen im Kriege. Inaug. Diss München. 1920.
8. Bywaters, E. G. L. e Dille, J. H. — Renal lesion in traumatic anuria. *Journal Path. and Bact.* 54:111-120, 1942.
9. Celestino da Costa, A. — Tratado Elementar de Histologia e Anatomia Microscopica. 2: 214, 1949. 2.ª edição. Lisboa.
10. Corcoran, A. C. e Page, I. H. — Crush Syndrome: Post-traumatic anuria. *J. A. M. A.* — 134: 436-441, 1947.
11. Dible, S. H. — Pathology, 3.ª ed., Londres, J. R. A. Churehill, 1950.
12. Dollandez, M. J. L. — Consideraciones sobre un caso mortal de ofilismo en S. Juan. Novena Reunion de la Soc. Argentina de Patologia Regional (Mendoza) out. 1935. Vol. II, pg. 66. (Só parte clinica) (Referente à *Bothrops Lachesis neucai*).
13. Ellis, A. W. M. — Natural History of Bright's Disease clinical, histological and experimental observations. *Lancet*: 34: 72, 1942.
14. Fonseca, F. da — Animais Peçonhentos — I. Butantan, 1949. S. Paulo.
15. Fröhner — Lehrbuch der Pathologie un Therapie der Haustiere. Stuttgart. Bd. I. 353 1904. Cit. por Minami).
16. Günther, H. — Über den Muskellarbsstrofi. *Virchows Arch. f. Path. l. Anat. u. Physiol.* 230: 1921.
17. Croll — Direkte Kriegserkrankungen durch grössere physicalische Einwirkungen. In Schjernings Handbuch der ärt. Erfahrungen im Weltkrieg. Bd. VIII. 1921.
18. Hackradt — Über akute tödliche vasomotorische Nephrose nach Verschuttung. Inaug. Diss. München. 1917.
19. Hamburger, J. — Acquisitions recentes sur les nephrites aigues toxiques en les Acquisitions medicales recentes. Editions médicales. 1950. Flamarion.

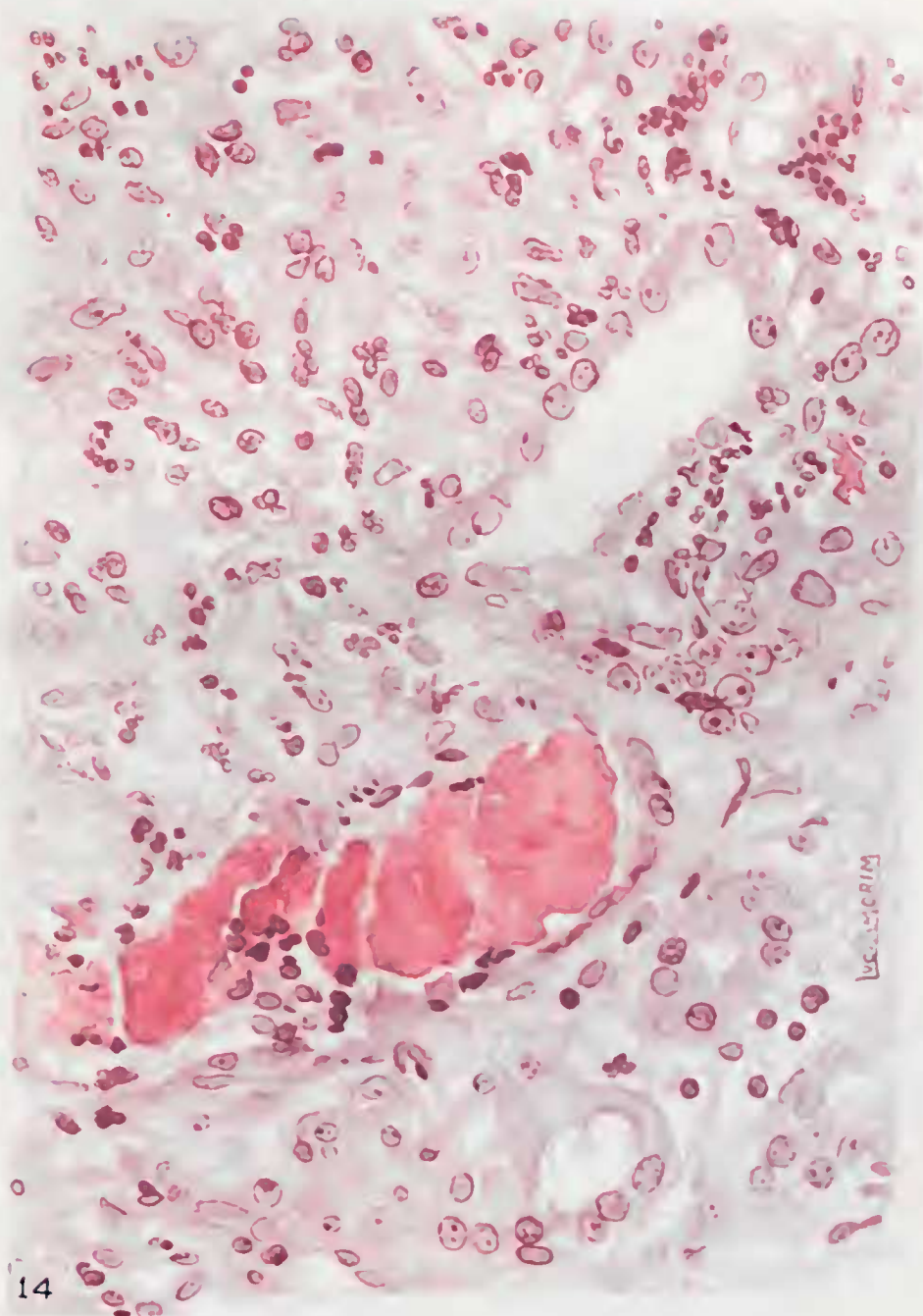
20. *Hamburger, J.* — Acquisitions recentes sur les maladies du rein. (In les acquisitions medicales recentes, 1948. 1.º v. pg. 304, Paris. Edit. Med. Flammarion).
21. *Hoxelacque, A., et Turchini J.* Anatomie et Histologie de l'Appareil urinaire et de l'appareil genital del'homme. 1938. pg. 209-211.
22. *Kitt* — Pathologische Anatomie der Haustiere. Bd. II, S. 423; 1911.
23. *Lemos Torres, A. e Lemos Torres U.* — Sobre o conceito de Nefrose. *Archivos de Biologia*. 24: 229, 1940.
24. *Lucke, B.* — Lower Nephron Nephrosis (The renal lesions of the Crush syndrome of Burns, transfusion and other conditions affect the lower segments of the nephron). *Mil. Surgeon* 99: 371-396, 1946.
25. *Magalhães, O.* — Hemiplegias orgánicas provocadas pelos venenos ofídico e escorpionico. — *Rev. Med Cirurg. Brasil*. 43: 113-118, 1935.
26. *Mason, J. B., and Mann, F. C.* — Effect of Hemoglobin on Volume of Kidney *Am. J. Physiol.* 98: 181-185, 1931 (Cit. Lucke).
27. *Meyer-Betz*, — Zur vergleichenden Pathologie der paroxysmalem Hämoglobinurie. *Münch. med. W'ochenschr.* (32), 1911.
28. *Meyer-Betz*, — Über Hämoglobinurie beim Menschen und Pferde. *Ges. f. Morphol. u. Physiol. in München. Sitz.* 7-11-1911; *Munch. Med. W'ochenschr.* (14). 1911.
29. *Meyer-Betz*, — Beobachtungen an einem eigenartigen mit Muskellähmungen verbundenen Fall von Hämoglobinurie. *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.* 101. H. L. U. 2.
30. *Minami, S.* — Über Nierenveränderungen nach Verschüttung. *Arch. Path. Anat.* 245: 247-267, 1917.
31. *Moore, R. A.* — Textbook of Pathology, Saunders Co. Philadelphia, 1944.
32. *Pick, L.* — Zur pathologischen Anatomie der Versehüttungen. *Arzt. Sachverständigen — Zeitung*. Nr. 2, 1920.
33. *Poirrier et Charpy, A.* — Traité d'Anatomie Humaine. T. v. pg. 83-85, 1925.
34. *Policard*, — Précis d'Histologie physiologique, 5.ª edição G. Doin, Paris.
35. *Sodeman, W. A.* — Fisiopatologia Clinica. Mecanismo de la Produccion de los Sintomas. Ed. Hosp. Interamericanas. Mexico. 1952.
36. *Tructa, J., Daniel, P. M., Franklin K. L. e Prichard M. M. L.* — Studies of the Renal Circulation. 1.º vol. pg. 187. Oxford. 1947. Blackwell Scientific Publ. Edit.
37. *Van Slyke, D. D.* — The Effects of Shock on the Kidney. *Ann. Intern. Medicine*. 28: 701-722, 1948.
38. *White, J., and Mori-Chavez, P.* — Acute Necrotizing Renal Papillitis Experimentally produced in Rats fed with Mono-N-methyl-anilina. *Journ. of the Nat. Cancer Inst.* 12: 777, 1952.
39. *Wilson, C. and Byron F. B.* — Renal Changes in Malignant Hypertension Experimental Evidence. *The Lancet*. 1: 139, 1939.

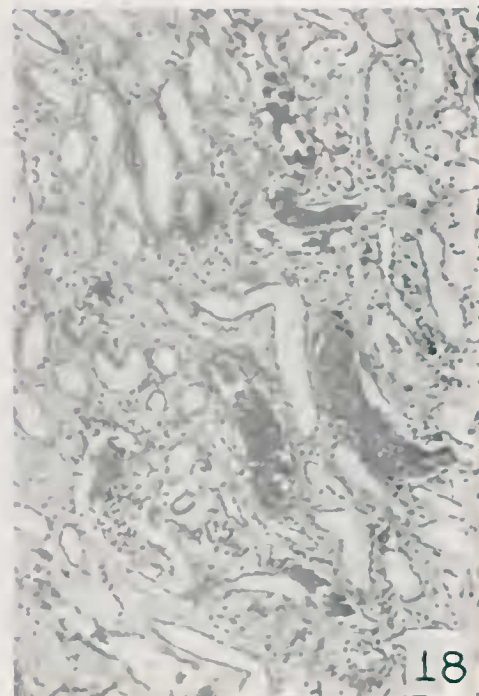
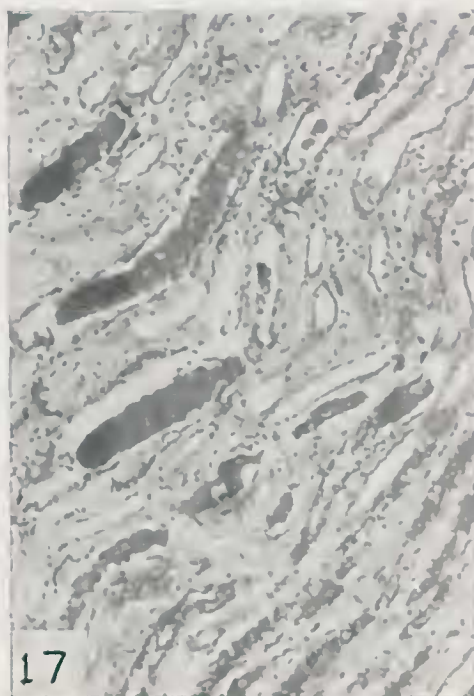
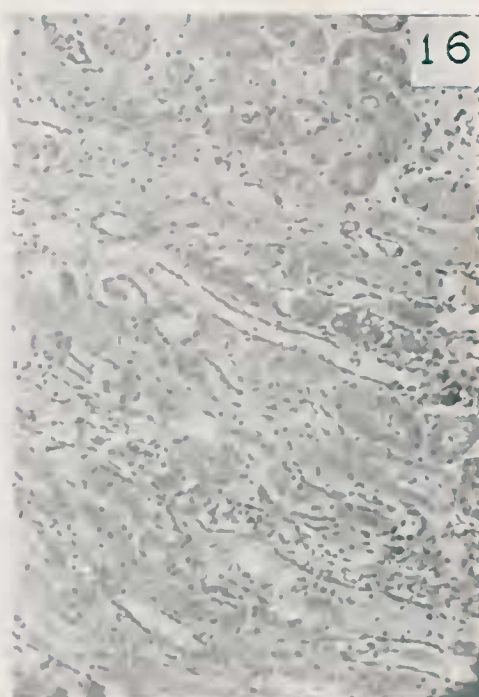
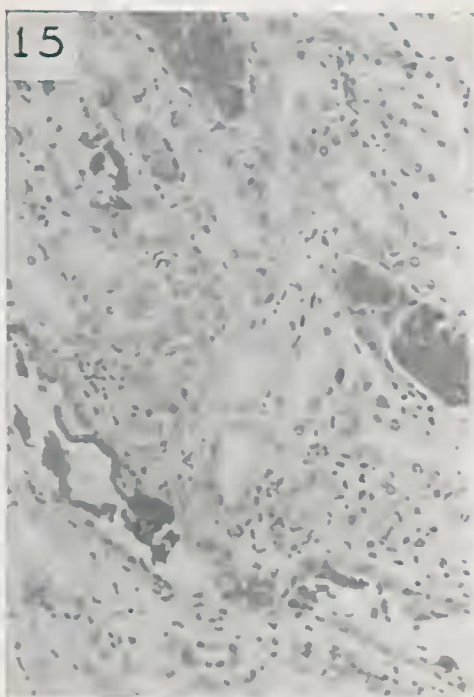


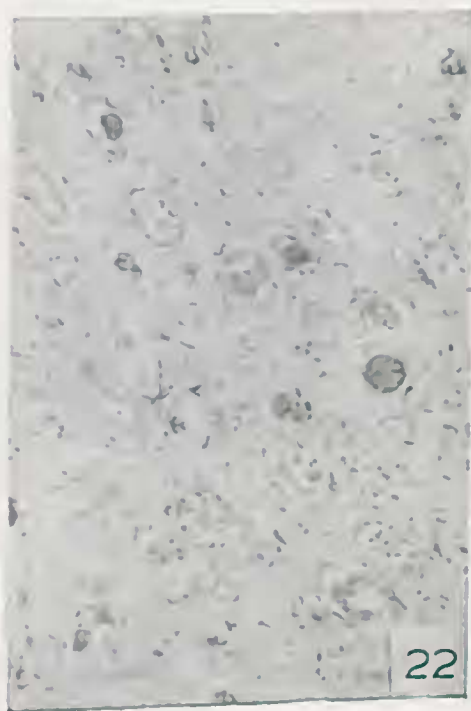
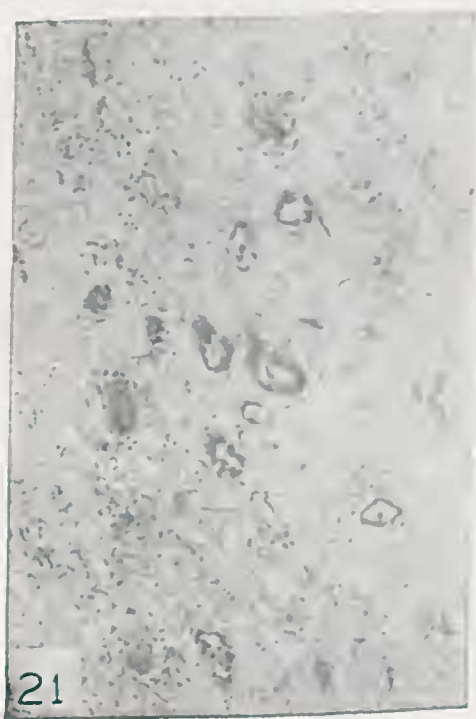
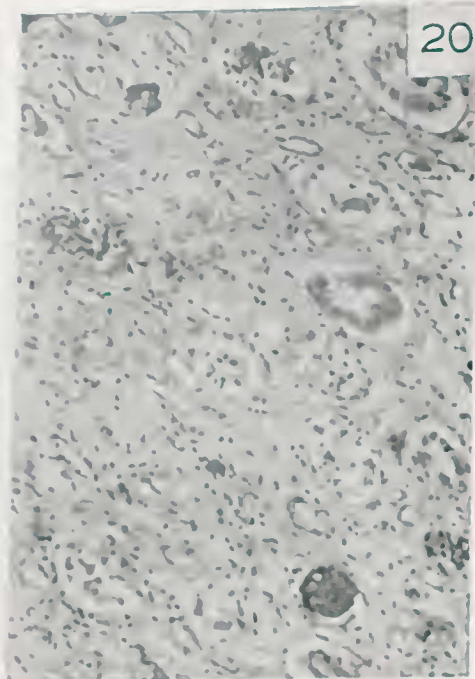
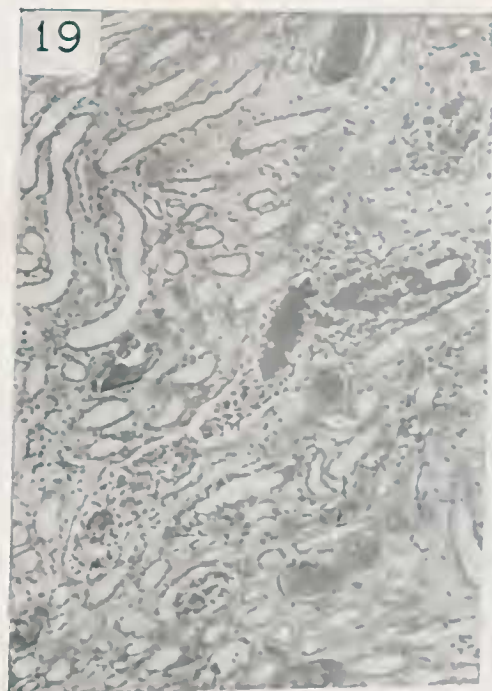


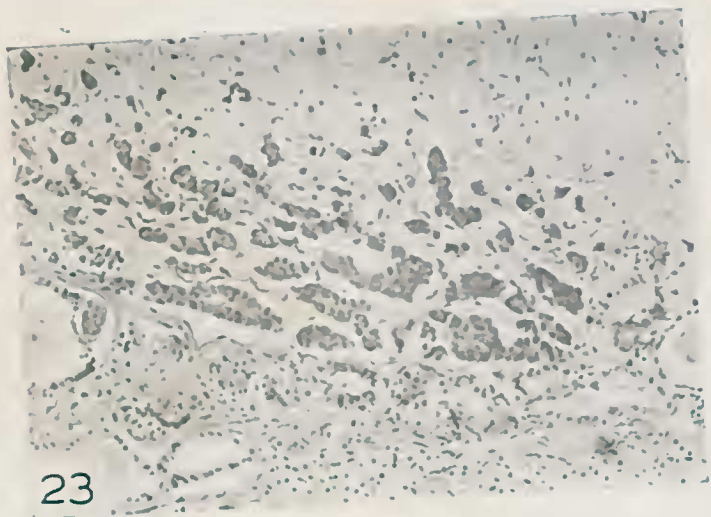












LEGENDA DAS GRAVURAS

- FIG. 1 — Fotografia macroscópica, mostrando a superfície de corte de rim em novo primário, caso I. Nota-se, neste caso, a coloração relativamente escura do cortex.
(P. J. C., serie B. 334, Autopsia do Depart. de Anat. Patológica da Escola Paulista de Medicina).
- FIG. 2 — Cortex renal, vista de conjunto, com fraco aumento. Glomerulos normais. Vários cilindros de côr escura na foto, em partes dos segmentos intermedíarios. Hipertemia dos capilares.
Color. H. E.
- FIG. 3 — Cortex. Glomerulos isquemizados. Vários cortes de tubos contornados de 2.º ordem e partes ascendentes de alças, estentando cilindros. Caso I, Color. H. E.
- FIG. 4 — Cortex. Vários cilindros de hemoglobina. Em cima e em baixo, nítida infiltração inflamatória, principalmente por granulocitos neutrofilos, tanto dentro como fora de tubulos. Caso I, Color. H. E.
- FIG. 5 — Cortex renal mostrando de um lado volumosa figura de inclusão, aparentemente a parte em uma célula epitelial — (De tubulo contornado de 1.º ordem?). Do outro lado cilindros de hemoglobina em segmento intermedíario. Caso I, Color. H. E.
- FIG. 6 — Trecho do cortex mostrando glomerulos bem conservados, com hemorragias em varias regiões. Precipitações de albumina na capsula e nos tubulos contornados de 1.º ordem. Vários cilindros de hemoglobina somente em tubulos contornados de 2.º ordem. Color. H. E.
- FIG. 7 — Vê-se com forte aumento, pelo método de Mallory-Masson, um grande cilindro em tubulo contornado de 2.º ordem, percebendo-se vacuolização de suas células e presença nítida de Tubos de 1.º ordem com albumina no lume.
- FIG. 8 — Idem idem: — Zona limitante mostrando vários cilindros em partes ascendentes de alças de Henle (segmento intermedíario). Nota-se a forte hipertemia dos capilares sanguíneos nesta zona, Color. H. E.
- FIG. 9 — Zona limitante — Alguns segmentos intermedíarios com cilindros no lume. Nota-se a forte infiltração inflamatória, principalmente por granulocitos neutrofilos no tecido intersticial. Caso I, Color. H. E.
- FIG. 10 — Cortex com cilindros de vários aspectos sendo alguns em partes e hialinosos. Color. H. E.
- FIG. 11 — Um grande cilindro da figura anterior em forte aumento. Intensa vacuolização e fenômenos degenerativos nas células do tubulo respectivo (intermedíario) com desaparecimento de algumas células e presença de citocórax. Em baixo, tubulos de 1.º ordem também com vacuolização, vendose em um deles ainda parte da cuticula em evidência. Color. H. E.
- FIG. 12 — Id. id. — Zona limitante — Um cilindro em segmento ascendente da alça com alguns neutrofilos no lume. Nota-se a forte infiltração inflamatória intersticial por granulocitos neutrofilos e nítida proliferação histiocitária em alguns trechos. Color. H. E.
- FIG. 13 — Id. id. — Zona medular — Numerosos cilindros no interior de tubos contornados "post" da Benzidina pelo método de Lepehne (color. castanho escura) e leve coloração púrpura de contraste pelo carmim.
- FIG. 14 — Cortex renal. Caso I, (serie B. 334). Nota-se a marcante proliferação de elementos histiocitários entre granulocitos neutrofilos, ao lado de um tubulo contornado um cilindro, cuja parte de se acha alterada ou desorganizada em grande extensão. Desenho por microscópio ultravioleta. Z. se. binocular, obj. 40, oc. 7, Color. H. E. Aum. 800 x (Des. por Lucila M. Amorim).

- FIG. 15 — Cortex. Aspectos diferentes de cilindros de hemoglobina dentro de partes ascendentes de alças de Henle.
- FIG. 16 — Cortex id. Notam-se os tubulos de 1.^a ordem sem cilindros no lume. Cilindros de hemoglobina granulosos e compactos, em partes retas do tubo urinífero (partes ascendentes da alça de Henle).
- FIG. 17 — Zona limitante, limite com a zona medular. Numerosos cilindros principalmente em tubos coletores. Color. Masson.
- FIG. 18 — Zona limitante, proximo da medular. Alguns cilindros ao lado de granulocitos neutrofilos que invadiram o lume do tubulo.
- FIG. 19 — Zona limitante do cortex renal. Varios tubulos dilatados e com o lume cheio por cilindros de mistura com celulas descamadas e granulocitos neutrofilos.
- FIG. 20, 21 e 22 — Zona medular mostrando varios aspectos dos cilindros em tubos coletores. Tecido intersticial livre de reação inflamatória.
- FIG. 23 — Hipofise. Nitida infiltração de celulas basofilas do lobo intermediário, na neurohipofise. Caso II, Color. H. E.
- FIG. 24 — Fotografia macroscopica do rim no caso III, mostrando a coloração palida do cortex, e castanho escura da medular. Menino de 12 anos de idade, duração da afecção, 8 dias.